Aus dem Psychologischen Institut
der Universität Düsseldorf, Lehrstuhl III
(Vergleichende und Physiologische Psychologie).
Direktor: Professor Dr. J. P. Huston

Pharmakologisch induziertes Drehverhalten nach experimenteller Radiofrequenzläsion des Colliculus superior bei der Ratte

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin .
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Josef Vaclav Kulajta

Düsseldorf
1983

Yale
LIBRARY
1881

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0079

Aus dem Psychologischen Institut
der Universität Düsseldorf, Lehrstuhl III
(Vergleichende und Physiologische Psychologie).
Direktor: Professor Dr. J. P. Huston

Pharmakologisch induziertes Drehverhalten nach experimenteller Radiofrequenzläsion des Colliculus superior bei der Ratte

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin .
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Josef Vaclav Kulajta

Düsseldorf
1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez:
Prof.Dr.med. A. Hopf

Referent
gez:
Prof.Dr.med. A. Hopf

Korreferent
Prof.Dr.med. J. Noth

Herrn Prof. Dr. J. Huston und Herrn Prof. Dr. A. Hopf möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen für die engagierte fachliche und psychische Betreuung meiner Arbeit und für die persönliche Zuwendung und Unterstützung.

Einen besonderen Dank für die tatkräftige Unterstützung bei der Bearbeitung des histologischen Teiles meiner Arbeit möchte ich den Mitarbeitern des Instituts für Hirnforschung, C. und O. Vogt der Universität Düsseldorf aussprechen, da die Betreuung des histologischen Teiles dieser Arbeit von Herrn Prof. Dr. A. Hopf und seinem Institut ausging.

Bei den Mitarbeitern des Psychologischen Instituts III der Universität Düsseldorf möchte ich mich für die Offenheit und die praktische Unterstützung bei meiner Arbeit bedanken, vor allem bei Herrn Dr. H. Welzel und Herrn R. Schwarting, sowie bei ehemaligen Mitarbeiter dieses Instituts Herrn Dr. G. Papadopoulos.

Inhaltsverzeichnis Seite

1. Einleitung 1
1.1 Drehverhalten 2
1.2 Substantia nigra 3
1.3 Projektion der Substantia nigra zum Colliculus superior 4
1.4 Läsionen des Colliculus superior 6
1.4.1 Unilaterale Läsionen 6
1.4.2 Bilaterale Läsionen 7
1.5 Pharmakologische Effekte auf Drehverhalten und perioralen Beißreflex 8
1.5.1 Eigenschaften der verwendeten Substanzen 8
1.5.1.1 Apomorphin 9
1.5.1.2 Amphetamin 9
1.5.1.3 Muscimol 10
1.5.1.4 D-Ala^2-Metenkephalinamid 10
1.6 Ausgangshypothesen und Ziel dieser Arbeit 11
1.6.1 Arbeitsplanung 13
2. Materialien und Methoden 14
2.1 Versuchstiere 14
2.2 Geräte 14
2.3 Anästhesie 15
2.3.1 Koordinate für die Spitze der Läsionselektrode 15
2.4 Chirugrie 16
2.5 Testen des Drehverhaltens 17
3. Histologie 19
3.1 Verarbeitung der Gehirne 19
3.2 Methoden 19
3.2.1 Perfusion von Herzkammer aus 19
3.2.2 Gepufferte Formalinlösung 20
3.2.3 Präparation des Gehirns 20
3.2.4 Entwässern 20

3.2.5 Einbetten 21
3.2.6 Schneiden der eingebetteten Hirne 21
3.2.7 Färben 21
3.2.8 Herstellung der Toluidinblau-Lösung 22
3.2.9 Kresylviolettfärbung nach Klüver - Barrera 22
3.3.1 Gefriermethode 23
3.3.2 Färben mit Neutralrot 24
3.4 Ergebnisse der histologischen Untersuchungen 25
3.4.1 Abbildung 2 27
3.4.2 Abbildung 3 27
4. Ergebnisse 30
4.1 Das spontane Drehen 30
4.2 APO und AMPH induziertes Drehverhalten 30
4.3 Drehdauer und Drehintensität 34
4.4 AMPH Umkehr der APO induzierten Drehrichtung 34
5. Diskussion 35
5.1 Methodenkritik 35
5.1.1 Radiofrequenzläsion 35
5.1.2 Stereotaxis 36
5.2 Drehverhalten 37
5.3 Drehverhalten und perioraler Beißreflex 39
6. Zusammenfassung 41
L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S 43

Verzeichnis der benutzten Abkürzungen

AMPH	Amphetaminsulfat
APO	Apomorphinhydrochlorid
C	contralateral (contraversiv)
CS	Colliculus superior
DAME	D-Ala^2-Metenkephalinamid
DLSC	Deep Layers of Superior Colliculus
DOPA	Dopamin
EG	Experimentalgruppe
EPS	Extrapyramidal-motorischen Störungen
FR	Formatio reticularis
GABA	Gammaaminobuttersäure
6-OHDA	6- Hydrooxydopamin
I	ipsilateral (ipsiversiv)
KG	Kontrollgruppe
L-DOPA	Levo-Dopamin
MFR	Mesencephale Formatio reticularis
MUSC	Muscimol
PBR	Perioraler Beißreflex
SLSC	Superficial Layers of Superior Colliculus
SN	Substantia nigra
SNC	Substantia nigra pars compacta
SNL	Substantia nigra pars lateralis
SNR	Substantia nigra pars reticularis
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Im Bereich der tierexperimentellen Analyse von psychophysiologischen Hirnfunktionen nimmt die Methode der chemischen Hirnstimulation eine wichtige Rolle ein. Dabei geht man von folgender Arbeitshypothese aus:

Durch eine systemische oder lokale Applikation von neurochemisch wirksamen Substanzen wird versucht, die Funktion des Gehirns zu beeinflussen.

So kann man untersuchen, welchen Effekt die Stimulation eines umschriebenen Hirnareals durch intracerebrale Injektion einer neurotropen Substanz auf die Häufigkeit des Auftretens bestimmter Verhaltensweisen hat. In zahlreichen Arbeiten hat sich gezeigt, daß durch chemische Stimulation des Nervengewebes z.B. Fressen, Trinken und aggressives Verhalten induzierbar oder hemmbar ist (Myers '74). Zusätzliche Läsion bestimmter Hirnstrukturen, wie der Substantia nigra, des Colliculus superior etc. oder Unterbrechungen ihrer Afferenzen und Efferenzen (z.B. nigro-striatale Bahnen), modifizieren weiterhin die sensomotorische Verhaltensweise.

Nimmt man die beschriebenen Manipulationen im Hirngewebe unilateral vor, lassen sich davon abhängige Verhaltensweisen lateralisiert beobachten. Man kann auf diese Weise sensomotorische Verhaltensasymmetrien beobachten und messen. So lassen sich u.a. mit den o.g.Methoden das Drehverhalten und der periorale Beißreflex (PBR) weitererforschen.

Diese Phänomene lassen sich auch durch eine unilaterale Mikroinjektion von Substanzen mit Neurotransmittereigenschaften in die Substantia nigra (SN) induzieren. Beide Phänomene treten lateralisiert auf, und zwar kontralateral zur Injektionsseite, was als kontraversives Drehen oder kontralateraler PBR bezeichnet wird (Huston et al. '80).

Eine der Fragen, die sich bei der Untersuchung dieser Phänomene stellt, lautet: Welche Rolle spielen die Verbindungen (Afferenzen und Efferenzen) der SN bei der Induzierung dieses Verhaltens ? Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Effekt unilateraler Zerstörung des Colliculus superior (CS) auf spontanes und pharmakologisch induziertes Drehen zu überprüfen.

1.1 Drehverhalten

Freedman und Himwich ('49) konnten zum ersten Male zeigen, daß sich durch chemische Stimulation Drehen bei Tieren induzieren läßt. Nach unilateraler Injektion eines Acetylcholinesterasehemmers in den Nucleus caudatus zeigten die Tiere kontraversives Drehen, d.h., sie liefen in einem von der Injektionsseite abgewandtem Kreis. Die Erforschung des Drehverhaltens erfuhr seinen Aufschwung aber erst 1969 durch die Arbeit von Ungerstedt et al. ('69), die bei der Ratte durch unilaterale chemische Stimulation dopaminerger Neurone im Striatum kontraversives Drehen induzieren konnten. Im Zusammenhang mit Läsionsstudien (Anden et al. '66 und Ungerstedt '68) wurde daraus eine Theorie für den Zusammenhang von Drehverhalten und striataler Funktion entwickelt, die sich kurz so zusammenfassen läßt:

Tiere drehen sich kontraversiv zum Striatum mit der höheren dopaminergen Aktivität (Ungerstedt '71 und Glick et al. '76).

Eine Struktur, mit der das Striatum eng verbunden ist, ist die SN. Auch hier läßt sich Drehverhalten induzieren: Nach unilateraler Injektion des GABA-Agonisten Muscimol (MUSC) in die SN (im weiteren als intranigral bezeichnet) beginnen die Versuchstiere sich kontraversiv zu drehen (Oberlander et al. '77, Olpe et al. '77 und Scheel-Krüger et al. '77). Es wird angenommen daß das striatal verursachte Drehen über die GABA-erge Projektion zur SN vermittelt wird, von wo es auf weitere mes- und rhombenzephale Strukturen verschaltet wird (Marshall & Ungerstedt '76 und Olianas et al. '78).

Diese Annahme wird experimentell dadurch gestützt, daß kontraversives Drehen intranigral auch nach Entfernung sämtlicher telenzephalen Strukturen auslösbar ist (Papadopoulos & Huston '80 und Pycock '80).

1.2 Substantia nigra

Die SN ist eine paarig angelegte Zellformation, die sich oberhalb des Crus cerebri durch das Mittelhirn erstreckt und aufgrund der Zellstrukturen und der Efferenzen und Afferenzen in Substantia nigra pars compacta (SNC), Substantia nigra pars lateralis (SNL) und Substantia nigra pars reticularis (SNR) unterteilt wird. Sie wird den Kerngebieten des extrapyramidal-motorischen Systems zugerechnet, und funktional im Zusammenhang mit motorischen Anteilen von Verhalten sowie der Vermittlung striataler Information verstanden und diskutiert. Die in den letzten zwei Jahrzehnten erforschten Afferenzen und Efferenzen der SN wurden vor allem durch die Anwendung von folgenden neuroanatomischen Methoden nachgewiesen: Autoradiographische Markierung, Silberimprägnation von degenerierendem Axoplasma, Meerrettichperoxydase, Histofluoreszenz und Immunohistochemie. In der Reihe der Afferenzen ist die vom Striatum dem Umfang nach die größte. Der von einem Teil dieser striato-nigralen Bahn verwendete Transmitter ist Gammaaminobuttersäure (GABA; Fonum et al '74 und Fahn '76). GABA ist auch ein Neurotransmitter der Neurone in der SN (Dray & Straghan '76). Ein weiterer striato-nigraler Neurotransmitter, der in einer sehr hohen Konzentration in der SN gefunden wurde, ist das Undecapeptid Substanz P (Brownstein et al. '76). Neben den Monoaminen, Acetylcholin, Glutamat und Glycin fand man auch das Pentapeptid Metenkephalin (Dray '79 und Llorens-Cortes et al. '79). Die Efferenzen der SN wurden in vielen Arbeiten nachgewiesen, vor allem die, die zum Striatum, Thalamus und CS hinziehen. Sie sind von der Anzahl ihrer Neurone her als der wesentliche Anteil

des nigralen 'output' zu bezeichnen. Die nigrostriatale Projektion, deren Perikaryen vorwiegend in der SNC liegen, verwenden zum größten Teil Dopamin als Neurotransmitter (Dahlström & Fuxe '64), während die Bahnen zum Thalamus und Colliculus superior GABAerg sind und ihren Ursprung in der SNR haben (Di Chiara et al. '79). Weiterhin konnte anatomisch als auch physiologisch nachgewiesen werden, daß einige Perikaryen der SN sowohl zum CS als auch zum Thalamus, bzw. sowohl zum Striatum als auch zum Thalamus projezieren - sog. 'branched neurons ' (Anderson & Yoshida '77, Deniau et al. '78, Bentivoglio et al. '79, Steindler & Deniau '80 und Anderson & Yoshida '80).

1.3 Projektionen der SN zum Colliculus superior

Der Nachweis nigro-tectaler Bahnen wurde mit unterschied ichen Methoden erbracht (Afifi & Kaelberg '65, Graybiel & Sciascia '75, Faull & Mehler '76, Hopkins & Niessen '76, Rinvik et al. '76 und Jayaraman et al. '77). Die Axone, deren Zellkörper in der SNR liegen und von mittlerer Größe sind (Faull & Mehler '78), verlassen die SN nach dorsal in das darüberliegende Tegmentum, laufen in dorsomedialer Richtung lateral durch das Tegmentum und ziehen vom lateralen Tegmentum in den ipsilateralen Colliculus superior (Beckstead et al. '79), wo sie zum größten Teil in der lateralen Hälfte der mittleren und tiefen Schichten des CS in den zellreichen Arealen enden (Graybiel & Sciascia '75). Darüber hinaus konnten kleine kontralaterale Axonbündel nachgewiesen werden (Hedreen '78 und Gerfen et al. ' 82), deren Axone vorwiegend im lateralen Teil des rostralen CS enden. Die SNR projiziert hauptsächlich in die unteren Schichten des CS, und als inhibitorischer Transmitter wird für diese Projektionen GABA angenommen. Tiefe Schichten des CS erhalten Axone von der SN(hauptsächlich von SNR), obere Schichten nicht.

Im Weiteren werden die obere und untere Schichten des CS folgend bezeichnet:

Tiefe Schichten - DLSC (deep layers of superior colliculus)
Obere Schichten - SLSC (superficial layers of superior colliculus).

York & Faber ('77) nahmen aufgrund biochemischer und elektrophysiologischer Untersuchungen an, daß die Wirkung dieser Neurone auf DLSC exzitatorisch sei. Später durchgeführte Experimente zeigten jedoch wiederholt einen inhibitorischen Effekt bei orthodromer Reizung dieser Neurone (Deniau et al. '78 und Ribas et al. '81). Okada (74) stellte einen sehr hohen Gehalt von GABA im Colliculus superior fest und unterstützt die Annahme, daß GABA als inhibitorischer Transmitter im CS in Frage kommt. Di Chiara et al. (79) konnten nachweisen, daß nach einer Läsion der SN der Gehalt an Glutaminsäuredecarboxylase (GABA-Enzym) ipsilateral im Colliculus superior reduziert wurde. Ferner haben Chevalier et al. (81) gezeigt, daß Neurone im CS, die man durch Reizung in der SN hemmen kann, auch durch intracolliculäre Applikation von GABA gehemmt werden.

Die folgende Tabellen zeigen die bisher erforschten Projektionen der SN im Rattenhirn, aufgelistet nach Efferenzen und Afferenzen. Einige Projektionen wurden bislang nur bei der Katze nachgewiesen.

Afferenzen der Substantia nigra

	Perikaryon	Ziel	Spezies	Lat.	Autoren
Telencephalon	Amygdala	SNR/SNC	Ratte	I	Bunney & Aghajanian '76
	Cortex	"	"	I	- " -
	Striatum	"	"	I	- " -
	Nucl. accumbens	"	"	I	Swanson & Cowan '75
	Globus palidus	SNC	"	I	Hattori, Fibiger & MC Geer '75
	Habenula	SN	"	I	Bunney & Aghajanian '76
Diencephalon	Subthalamus	SNR/SNC	"	I	Kanazawa, Marshall, & Kelly '76
	Thalamus	SNR	"	I	Gerfen, Staines, Arbuhnott & Fib. '82
	Hypothalamus	"	"	C	- " -
	Hypothalamus	"	"	I	Bunney & Aghajanian '76
Mesencephalon	Tegmentum dors.	SNR	"	I/C	Tohyama, Satoh, Sakumoto, Kimoto, Takahashi, Yamamoto & Itakura '78
Rhombencephalon	Cerebellum	SNC	Katze	C	Snider, Maiti, & Snider '76
	Raphe--erne	"	Ratte	I	Conrad, Leonard & Pfaff '74

I ipsilaterale Projektion
C contralaterale "
I/C bilaterale "

Efferenzen der Substantia nigra

	Perikaryon	Ziel	Spezies	Lat.	Autoren
Telencephalon	SNC	Cortex	Ratte	I	Fuxe, Hökfelt, Johanssom, Jonsson, Lidbrink & Ljungdahl '74
	SNC	Amygdala	"	I	Fallon, Riley & Moore '78
	SNC	Tuberc. olf.	"	I	- " -
	SNR	Striatum	"	I	Beckstead, Domasieck & Nauta '79
	SNC	"	"	I	Anden, Carlsson, Dahlström, Fuxe, Hillarp, Larsson '64
	SNC	"	"	C	Faull & Mehler '78 Royce '78
	SNC	Globus pall.	"	I	Lindvall & Björklund '79
Diencephalon	SNR	Thalamus	"	C	Beckstead & Domesieck & Nauta '79
	SNR	"	"	I	Faull & Carman '68
Mesencephalon	SNR	Colliculus superior	"	I	Faull & Mehler '76 Hopkins & Niessen '76
	SNR	"	"	C	Hedreen '78
	SNR	Tegmentum med. et lat.	"	I	Hopkins & Niessen '76
	SNC/SNR	Tegmentum lat.	"	I/C	Veazey & Severin '82
	SNC/SNR	Subst.grisea centralis	"	I	Hopkins & Niessen '76
	SN	Nucl. tegmenti pedunculopont.	"	I	Hedreen '71

Efferenzen der Substantia nigra (Fortsetzung)

	Perikaryon	Ziel	Spezies	Lat.	Autoren
Rhombencephalon	SN	Formatio ret. pontis	Ratte	C	Hedreen '78
	SNC	Raphe-Kerne	"	-	"
	SNC/SNR	Locus coeruleus	Katze	I	Sakai et al. '77
	Efferenzen mit Axon-Kollateralen				
Tel- und Diencephalon	SNR	Thalamus Striatum	Ratte	I	Steindler & Deniau '80
Di- und Mesencephalon	SNR	Thalamus Colliculus superior	"	I	Bentivoglio et al.'79

1.4 Läsionen des Colliculus superior

Der Effekt von uni- und bilateralen Läsionen des CS wurde an einer Reihe von Verhaltensmustern überprüft. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind zum Teil jedoch widersprüchlich.

1.4.1 Unilaterale Läsionen

Zum Drehverhalten nach einseitiger Läsion des CS liegen unterschiedliche Resultate vor:

a) Unilaterale Läsion des Colliculus superior bewirkt weder spontanes Drehverhalten, noch hat sie einen Einfluß auf apomorphin-induziertes Drehen nach unilateraler Läsion dopaminerger nigro-striataler Neurone (Crossman & Sambroock '78 und Reavill et al. '79).

b) Nach einer einseitigen Läsion des CS tritt spontan ipsiversives Drehen auf (Di Chiara et al. '81 und '82), kontraversives Drehen auf Apomorphin (APO) nach ipsilateraler Läsion dopaminerger nigro-striataler Neurone (Di Chiara et al. '81 und ' 82) und kontraversives Drehen nach Kainsäureläsion der SNR sind reduziert (Imperato et al. '81). Bei einseitigen Läsionen konnte in der kontralateralen Körperhälfte visuelles, olfaktorisches und taktiles 'neglect' beobachtet werden (Kirvel et al. '74 und '75 und Marshall '78). Lädierte Tiere zeigten Defizite im Putzverhalten (Swenson & Randall '77), sowie speziell Hamster keine Neigung zum Beißen und keine spontanen Kopfbewegungen auf taktile Stimulation (Huntz et al. '80). Weiterhin konnten Lee et al. '80 keinen Einfluß von Läsionen des CS auf im Striatum induziertes Kopfdrehen feststellen. Kilpatrick et al. '82 kamen zu dem Ergebnis, daß durch Muscimol (MUSC) in der SNR induziertes Drehen nach ipsilateraler Läsion des CS deutlich reduziert ist und Nagen nicht mehr auftritt. Ein deutlicher Effekt von lateralen Läsionen gegenüber medialen konnte in den Arbeiten, die unter b) aufgeführt werden, gezeigt werden. Cooper und Mitarbeiter ('70) versuchen einen Zusammenhang zwischen dem bei unilateralen CS - Läsionen auftretenden ipsiversiven

Drehen und contraversiven ' neglect ' herzustellen. Sie nehmen an, daß der gezeigte ' neglect ' allein auf motorischen Defiziten beruhe, da die lädierten Tiere sich ipsiversiv drehen und dementsprechend nicht in der Lage seien, contraversives Verhalten zu zeigen. Die referierten Arbeiten können wie folgt zusammengefaßt werden:

In Abhängigkeit von der Ausdehnung und Lage des zerstörten Gebietes nach einer Läsion der DLSC treten spontan kontraversives ' neglect ', ipsiversives Drehen und eine reduzierte Frequenz von intranigral induziertem Drehen auf. Die unterschiedlichen Ergebnisse einer unilateralen Läsion von CS zwischen a) und b) werden mit der unterschiedlichen Ausdehnung und Topik der Läsionen erklärt (Di Chiara et al '81). In den Arbeiten, in denen kein Effekt auf spontanes und pharmakainduziertes Drehen festgestellt werden konnte, wurden nicht die tiefen, sondern nur die darüber liegenden Schichten des CS koaguliert.

1.4.2 Bilaterale Läsionen

Koaguliert man beide CS, kommt es zu einer Hyperaktivität (Smith & Weldon '76, Dawborn & Pycock '82, Redgrave et al. '80 und Pope et al. '82), zu vermindertem Orientierungsverhalten (Foreman et al. '78, Pope & Dean '79 und Dean et al. '80) und zum Verlust orientierender Kopfbewegungen (Dean & Key '81). Weiterhin wurden Leistungsdefizite bei Aufgaben mit visueller Kontrolle (Schneider '67 und '69), bei speziellen Problemlösungaufgaben (Weldon & Smith '79) und besonders für die Leistung des räumlichen Gedächtnisses (Dean & Key '81) festgestellt. Resultate der pharmakologischen Tests auf induziertes Verhalten, wie Lecken und Nagen auf Amphetamin (Pope et al. '80) und Nagen auf APO (Redgrave et al. '80 und Dawborn & Pycock ' 82) zeigten deren deutliche Reduzierung nach bilateraler Läsions des CS.

1.5 Pharmakologische Effekte auf Drehverhalten und perioralen Beißreflex

Zwei Fragen können in diesem Zusammenhang gestellt werden: a) Welche Efferenzen und Afferenzen der SN spielen für das Drehverhalten und PBR eine Rolle ?

b) Welche neurotropen Substanzen induzieren das Drehverhalten bzw. den PBR ?

ad a) Nach einer Radiofrequenzläsion des Thalamus ipsilateral zur intranigralen Injektion läßt sich der PBR durch MUSC, DAME und APO induzieren (Welzl, Schwarting & Huston '82). Auch die Entfernung des gesamten Telencephalons und damit sämtlicher Verbindungen der SN zu diesem Hirnteil verhindert das Drehverhalten und den PBR nach intranigralen Injektion von MUSC nicht (Welzl & Huston '81). Daraus könnte man folgern, daß weder Telencephalon einschließlich Striatum noch der Thalamus eine unerläßliche Funktion bei der intranigralen Induktion von Drehverhalten und PBR haben.

ad b) Unilaterale intranigrale Injektion von MUSC bzw. Substanz P oder DAME induziert kontraversives Drehen und kontralateralen PBR bei Ratten (Welzl, Flack & Huston '82). Systemische Gaben von APO induzieren abhängig von striataler Funktion bilateral den PBR (Huston et al. '80).

1.5.1 Eigenschaften der verwendeten Substanzen

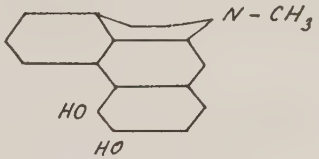
Die in dieser Studie und in den zitierten Arbeiten verwendeten Substanzen sind in der Fachliteratur als Transmitteragonisten etabliert. Eine agonistische Wirkung einer Substanz zeichen sich durch das Nachahmen

der Wirkung eines hirneigenen Neurotransmitters an spezifischen Rezeptoren aus.

1.5.1.1 Apomorphin

Apomorphin entsteht durch Einwirken anorganischer Säuren auf das Morphinmolekül.

Apomorphinmolekül



Apomorphin ist ein postsynaptisch wirkender DA-Agonist. Bei ihm steht die emetische Wirkung des Morphiums (Früheffekt des Morphiums auf das Brechzentrum) im Vordergrund. Weiterhin besitzt Apomorphin (APO) eine direkte, stimulierende Wirkung auf dopaminerge Rezeptoren des ZNS (konstitutionschemische Ähnlichkeit mit dem Dopaminmolekül). Systemische Injektion bewirkt bei der Ratte stereotypes Verhalten wie Nagen, Schnüffeln und Aufrichten (Ernst '67). Als hauptsächlicher Wirkort wird das Striatum angenommen, weil Striatum-Läsionen APO-Stereotypien unterdrücken (Fog et al. '70), Injektion von DOPA in das Striatum Stereotypien induziert (Fog '72), und weil Ernst & Smelik '66 und Ungertedt et al. '66 nachweisen konnten, daß DOPA im Striatum ebenfalls Stereotypien bewirkt. Die Efferenzen von Striatum zur SN (GABAerg) sollen hierfür entscheidend sein, da SN-Läsionen APO induzierte Stereotypien hemmen (Costall et al. '72).

1.5.1.2 Amphetamin

Amphetamin (AMPH) ist ein Abkömmling des Phenyläthylamins. AMPH wirkt peripher hauptsächlich indirekt über die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin und auch im Hirn wird eine Freisetzung von DOPA und Noradrenalin angenommen. AMPH hemmt außerdem die Wiederaufnahme

der Amine in ihre Speicher und den enzymatischen Abbau der Amine durch die Monoaminooxydase. AMPH führt in niedriger Dosierung zu einer Steigerung der lokomotorischen Aktivität (Stimulierung des noradrenergen Systems im ZNS). Mit Erhöhung der Dosis verstärkt sich der Effekt jedoch nicht, sondern verändert sich zu stereotypen Bewegungen, die sich bei Ratten in ständigen, rhythmischen Kopfbewegungen, Zwangsnagen, Schnüffeln usw. äußern, wobei die Tiere sich kaum mehr von der Stelle fortbewegen (Stimulierung des dopaminergen Systems in ZNS).

1.5.1.3 Muscimol

Muscimol (MUSC) wird aus dem Fliegenpilz über Decarboxylierung der Ibotensäure gewonnen und hat eine ähnliche chemische Struktur wie GABA. Radioaktiv markiertes MUSC zeigt gleiche Rezeptorbindungseigenschaften wie radioaktiv markiertes GABA und wird wie GABA durch deren Antagonisten gehemmt (Enna et al. '78). Für beide Substanzen wurde elektrophysiologisch eine inhibitorische Wirkung in der SN gefunden, die ebenfalls durch GABA-Antagonisten hemmbar war (Olpe & Koella '78 und Waszczak et al. '80). Im Unterschied zu GABA zeigt MUSC elektrophysiologisch und im Drehverhalten eine längerdauernde und stärkere Wirkung (Kaakkola & Kääriäinen '80 und Waszczak et al. '80), was durch einen langsameren Reuptake und Metabolismus erklärt wird (Johnson '76 und Martin '76).

1.5.1.4 D-Ala^2 Metenkephalinamid

Das synthetisch hergestellte D-Ala^2-Metenkephalinamid (DAME) ist in der Struktur dem Peptapeptid Metenkephalin ähnlich. Metenkephalin ist ein endogenes Opiat, das zu den Neurotransmittern gezählt wird. Es wurde auch in der SN nachgewiesen (Hong et al. '77 und Sar et al. '78). Die dazugehörigen Opiatenrezeptoren haben Pert et al. '75 in der SN nachgewiesen. Metenkephalin wird als

Überträgersubstanz bei Interneuronen diskutiert (Rossier et al. '77 und Bloom et al. '78) und soll dopaminerge Neurone in der SN postsynaptisch hemmen (Pollard et al. '78 und Subramanian et al. '77). Intranigrale Injektion von Opiaten bewirkt bei Ratten kontraversives Drehen (Iwamoto & Way '77), das ebenfalls durch DAME induziert werden kann (Welzl, Flack & Huston '82).

1.6 Ausgangshypothesen und Ziel dieser Arbeit

Seit den Arbeiten von Anden et al. (Acta Pharm. Toxikol. 24: 263 '66) und vor allem Ungerstedt & Arbuthnott (Brain Res. 24: 485 '70) wurde das Drehverhalten, das bei verschiedenen chirurgischen und pharmakologischen Hirnmanipulationen auftritt, als von der Aktivierung der Dopaminrezeptoren im Nucleus caudatus abhängig betrachtet. Besonders die Arbeiten von Ungerstedt lieferten ein brauchbares pharmakologisches Modell für die Prüfung von Substanzen auf ihre dopaminerge Wirkung, wobei zu unterscheiden ist, ob eine Substanz präsynaptisch (d.h. ähnlich AMPH) oder postsynaptisch (d.h. ähnlich DOPA oder APO) wirkt. Die Suche nach dopaminähnlichen Substanzen wurde bekanntlich besonders aktuell, seitdem man weiß, daß die Parkinson-Krankheit von einem Absinken des Dopamins im nigro-striatalen System begleitet ist und ihre Symptome mit der Verabreichung von L-DOPA wenigstens teilweise rückgängig gemacht werden können. Auch die Erforschung der extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS), die als Früh- oder Spätdyskinesien nach der Behandlung psychischer Erkrankungen bekannt sind, besonders nach akuter, meist aber chronischer Neuroleptikaapplikation bei Schizophrenien spielt eine große Rolle. Weiterhin sind diese Arbeiten von theoretischem Interesse, weil sie die Funktion eines definierten System zu erklären versuchen und dies mit einem einfachen, leicht quantifizierbaren Verhalten (Drehen) in Verbindung brachten.

In den letzten Jahren wurden aber Zweifel an der Richtigkeit des Ungerstedtschen Modells erhoben, zumindest daran, daß dieses Modell das Drehverhalten in allen seinen Formen zu erklären vermag. Zum Beispiel konnte dieses Modell das kontraversive Drehen der Ratten, das nach elektrolytischen (Schwarcz et al. '76 und Costall et al. '76) oder mit Kainsäure (Coyle & Schwarcz '76 und Di Chiara et al. '77) bewirkten Läsionen auftritt, nicht adäquat erklären. Dasselbe gilt für das Drehen bei intranigraler Injektion von GABA-Agonisten und Antagonisten (Oberlander et al. -77, Schell-Krüger et al. '77 und Olpe et al. '77). Neuere Arbeiten von Marshall und Ungerstedt haben ergeben, daß die Integrität bestimmter absteigender Caudatus-Efferenzen notwendig ist,damit Drehen nach Aktivierung der Dopaminrezeptoren im Caudatus in Erscheinung tritt. Weitere Arbeiten haben gezeigt, daß das sehr intensive Drehen nach Applikation von MUSC intranigral und nach elektrolytischer Läsion der SN vom Caudatum abhängig sein könnte. Neuere Experimente sprechen jedoch gegen diese Annahme (Papandopulos, G. & Huston, J.P. '80). In diesen Experimenten wurde das Drehverhalten bei Ratten untersucht, bei denen das ganze Vorderhirn durch Absaugen entfernt worden war. Es wurde gefunden, daß bei diesen " thalamischen " Tieren nach intranigraler Injektion von MUSC oder des GABA-Antagonisten Picrotoxin bzw. elektrolytischer Läsion der SN Drehen genauso intensiv auftritt wie bei intakten Tieren.

Wenn SN-abhängiges Drehen ohne Anwesenheit des Caudatum auftritt, so ist naheliegend, nach noch anderen, nicht telenzephalen Strukturen zu suchen, die mit der SN in Verbindung stehen und die in Bezug auf das Drehverhalten von Wichtigkeit sein könnten. Gefunden wurde vor allem neuronale Verbindungen zwischen SN und CS (Hopkins & Niessen ' 76, Faull & Mehler '76, Anderson & Yoshida '77 und Jayaraman et al. '77). Aufgrund elektrophysiologischer Untersuchungen hat man indirekte Hinweise dafür bekommen, daß CS für die Induzierung von Kopfbewegungen wichtig ist.

In einem Vorversuch haben wir gefunden, daß eine einseitige Radiofrequenzläsion des Colliculus superior bei Ratten zum spontanen ipsiversiven Drehen führt, das einige Tage andauert. Deswegen erschien es von besonderem wissenschaftlichen Interesse die Beziehung zwischen Colliculus superior und Drehverhalten weiter zu untersuchen.

1.6.1 Arbeitsplanung

Einseitige Radiofrequenzläsionen werden im Colliculus superior von Ratten gesetzt. Das Verhalten der Tiere nach der Läsion wird beobachtet und registriert. Der Einfluß von systemisch verabreichten APO und APH auf das spontane Drehen wird untersucht sowie die Fähigkeit derselben Substanzen, ein Drehen zu einer späteren Zeit zustande zu bringen, wenn die Tiere kein spontanes Drehen mehr aufweisen.

2. Materialien und Methoden

2.1 Versuchstiere

Für die Experimente wurden 30 männliche Ratten (Spraque-Dawley) benutzt, die z. Z. der Operation ein Gewicht von 300 $\pm$ 30g hatten. Die Tiere wurden, wenn sie nicht gerade in den Rotometern getestet wurden, paarweise in Käfigen mit freiem Zugang zu Futter und Wasser gehalten. Während des Tests hatten die Tiere ebenfalls in den Plastikbehältern der Rotometer Futter und Wasser ad libitum. Für die gesamte Zeit der Experimente waren die Tiere unter konstanten Laborbedingungen mit einem 12 Stunden Tag-/Nachtrhythmus untergebracht.

2.2 Geräte

Läsionsgenerator - Zur Erzeugung der Läsionen wurde ein Radiofrequenzläsionsgerät (Radionics RFG-4 mit einem Temperaturbereich von 30 - 90°C) benutzt.

Läsionselektrode - Die benutzte Elektrode hatte eine Schaftlänge von 100 mm, einen Innendurchmesser der Spitze von 0,7 mm und einen Außendurchmesser der Spitze von 1,5 mm.

Stereotaktische Vorrichtung - Zur gezielten intrakranialen Applikation der Läsionselektrode wurde ein stereotaktisches Gerät für Ratten (Typ David-Kopf) verwendet.

Operationsbesteck - Zur Öffnung des Rattenschädels wurde das übliche medizinisch-chirurgische Instrumentarium verwendet.

Atlas des Rattenhirns - Zur Bestimmung der Koordinaten für die Läsionen wurde der Hirnatlas für das Mesencephalon der Albinoratten von Hurt et al. (71) verwendet.

Rotometer - Das Tier war über einen Stahldraht mit einem Meßaufnehmer verbunden, der jede Umdrehung um 360° photoelektrisch registrierte und zwischen Links- und Rechtsdrehungen unterschied.

Schreiber - Die Registratur der Drehfrequenz auf der Basis einer Zeitachse erfolgte mit einem Papiertrommelschreiber vom Typ Event Graph, Esterline Angus Instruments.

Digitalzähler - Die Registratur der Gesamtumdrehungen der Ratten erfolgte für jede 360° Rechts- und Linksumdrehung separat.

2.3 Anästhesie

Zur Einleitung der Narkose vor der Operation wurde Pentobarbital (50mg/kg Körpergewicht)oder Equithesin (3,3mg/kg Körpergewicht)intraperitoneal gespritzt. Nach 10-20 Min., wenn die Tiere keine motorische Reaktion auf einen Schmerzreiz (intensives Kneifen am Schwanzende) aufwiesen, wurden sie in der stereotaktischen Vorrichtung fixiert.

2.3.1 Koordinaten für die Spitze der Läsionselektrode

Die Läsionskoordinaten wurden aus dem histologischen Atlas für das Rattenhirn von Hurt et al. ('71) entnommen. Sie wurden so gewählt,daß praktisch der ganze Colliculus superior (CS) koaguliert werden sollte.

A 2,5 mm	L 0,7 mm	V +6,3 mm
A 2,5 mm	L 1,7 mm	V +6,7 mm
A 1,5 mm	L 0,8 mm	V +6,7 mm
A 1,5 mm	L 1,8 mm	V +6,5 mm

A - anterior, L - lateral, V - vertikal.

2.4 Chirurgie

Insgesamt 30 Ratten wurden unilateral im Bereich der Lamina tecti operiert. 8 davon erhielt eine Kontrolläsion (s.u.) und wird als Kontrollgruppe (KG) bezeichnet. Die 22 Tiere der Experimentallgruppe (EG) wurden wie folgt unilateral in Bereich der Lamina tecti koaguliert:
Nachdem das Tier in der stereotaktischen Vorrichtung eingespannt und in Kopfhaut mit einem Schnitt parieto-okzipital 2 - 3 mm von der Sutura sagittalis entfernt und parallel zu dieser durchtrennt wurde, konnte die Schädelkalotte oberhalb der Lamina tecti mit einem Bohrer durchbohrt und mit einer Knochenzange entfernt werden. Die so freigelegte Dura mater wurde vorsichtig durchbrochen, wobei darauf geachtet wurde, die Wand des Sinus sagittalis superior nicht zu verletzen (Verblutungsgefahr) . Die vier Elektrodeneinstiche gemäß der Koordinaten wurden unmittelbar nach der Entfernung der Dura mater und der Blutstillung durchgeführt, wobei jedesmal die Temperatur der Spitze der Läsionselektrode nach der Einführung in die Hirnsubstanz auf 60°C gebracht wurde. In jeder Einstichposition verweilte die Elektrode 60 Sekunden lang in der Hirnsubstanz und anschließend ließ man die Elektrodenspitze in der Einstichposition auf 37°C abkühlen, um die durchstochene Großhirnsubstanz bei dem Herausziehen der Elektrode vor einer zusätzlichen Koagulation zu schützen. Die endgültige Blutstillung, das Zunähen des Kopfhautschnittes und das Markieren der Ratten beendete die Operation.

Die 8 Tiere der Kontrollgruppe (KG) wurden genauso operiert wie die Tiere der Experimentalgruppe (EG), jedoch wurde der vertikale Läsionsparameter so gewählt, daß die Läsionselektrode nur das Großhirn durchstach. Die anterioren und lateralen Läsionskoordinaten blieben gegenüber denen der EG unverändert.

Vertikale Koordinaten der Kontrollgruppe	V	+7,4 mm
	V	+7,3 mm
	V	+7,9 mm
	V	+7,7 mm.

Die Läsionselektrode blieb jeweils 60 Sekunden in der Einstichstellung, ohne daß der Stromschalter eingeschaltet wurde. Auf diese Weise wurde die gleiche Beschädigung der Großhirnsubstanz durch die Läsionselektrode in beiden Tiergruppen erzielt.

2.5 Testen des Drehverhaltens

Unmittelbar nach der Operation, noch bevor die Narkose abklang, wurden die Ratten in den Plastikbehälter (50 x 50 x 50 cm) gelegt, auf dessen Boden ca. 1cm hoch Sägespäne lagen. Um den Thorax der Ratte wurde ein Gummibändchen gelegt, das mit Hilfe eines Stahldrahtes (Gitarrenseite) an den Rotor des photoelektrischen Rotometers angeschlossen wurde. Bei jeder Umdrehung um 360° nach links oder rechts erzeugte der mechanisch-elektrische Umwandler einen elektrischen Impuls, der über einen Verstärker auf zwei Registriergeräte weitergeleitet wurde. Der Schreiber registrierte auf dem Registrierstreifen die Frequenz des Drehens der Ratte in Plastikbehälter in exakter Abhängigkeit von der Zeit, während der Digitalzähler die Summe der Umdrehungen jeweils für links und rechts getrennt über die Gesamtzeit anzeigte. Postoperativ wurden die Ratten für 48 Stunden an das Rotometer angeschlossen und danach in den Käfigen gehalten. Die erste Testreihe wurde zwischen dem 1. und 6. postoperativen Tag (akute Phase) durchgeführt. Die Verteilung der einzelnen Tests ist aus Tab. 1 ersichtlich. Den Ratten wurde Apomorphinhydrochlorid (APO) 1 - 5 mg/kg Körpergewicht und Amphetaminsulfat (AMPH) 1 - 3 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht, und die beide Substanzen waren in physiologischer Kochsalzlösung gelöst.
Das spontane Drehen wurde bei jedem Tier jeweils vor Beginn jedes Tests für eine halbe Stunde gemessen. Danach bekam das Tier die Testsubstanz injiziert und wurde sogleich an das Rotometer angeschlossen. APO und AMPH in-

duziertes Drehverhalten wurde bei jedem Tier solange gemessen, bis kein einseitiges Drehen mehr zu erkennen war. Frühestens nach dem 15. postoperativen Tag (chronische Phase) wurden alle Tiere mit der gleichen APO- und AMPH-Dosierung wie in der akuten Phase getestet. Zwischen der akuten und chronischen Phase wurden die Ratten auf spontanes Drehen überprüft.
Die Applikation der Testsubstanzen wurde sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase so verteilt, daß jeweils eine oder zwei Applikationen an einem Tage durchgeführt wurden. Auf diese Weise konnten wir die eventuelle kumulative Wirkung vom APO und AMPH auf das Drehverhalten der Tiere ausschließen.

3. Histologie

3.1 Verarbeitung der Gehirne

Insgesamt 30 Rattenhirne wurden nach Perfusion der Tiere mit 10%-igen Formalin zu histologischen Präparaten verarbeitet:

I. 26 Hirne wurden in Paraplast eingebettet;
   1. Perfusion und Präparieren
   2. Entwässern
   3. Einbetten
   4. Schneiden der eingebetteten Hirne
   5. Färben

II. 4 Hirne wurden mit der Gefriermethode verarbeitet;
   1. Perfusion und Präparieren
   2. Immersionsfixierung
   3. Schneiden der gefrorenen Hirne
   4. Gelatinisierte Objektträger
   5. Färben

3.2 Methoden

Vor der Perfusion haben wir alle Tiere mit 5%-igem Pentobarbital (0,1 ml/100g/KG) i.p. narkotisiert. Die Narkosetiefe und die sensorische Empfindungsfreiheit wurde mit mechanischen Reizen überprüft, bevor mit der Perfusion und dem chirurgischen Eingriff begonnen wurde. In Paraplast fixierte Hirne wurden auf 15 µm und die mit Gefriermethoden verarbeiteten auf 40 µm Präparatdicke geschnitten.

3.2.1 Perfusion von Herzkammer aus

An der narkotisierten Ratte wird ein Schnitt

unterhalb des Thorax und entlang des Brustbeins angelegt, so daß das Brustbein mit einer Pinzette gehoben und weggeschnitten werden kann, und das Herz freiliegt. Eine Spritze mit 10% gepuffertem Formalin wird nicht zu tief in die linke Herzkammer eingeführt und gleichzeitig mit einer spitzen Schere ein kleiner Schnitt in die linke Herzkammer gelegt. Während der Perfusion sollte die Ratte Muskelkontraktionen, besonders Kopfbewegungen aufweisen.

3.2.2 Gepufferte Formalinlösung

Für ein Liter gepuffertes Formalin 10% (3,8% Formaldehydlösung) wird 100 ml kommerziell erhältliches Formalin zu 900 ml destiliertem Wasser gegeben. Zuvor werden dem Aqua dest. folgende Salze zugemischt:

KH_2PO_4 : 2,686g
$Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$: 8,356g .

Die Lösung soll pH 7,2 erreichen.

3.2.3 Präparation des Gehirns

Haut und Muskel über Schädel sauber entfernen und vom Kleinhirn her mit der Knochenzange die Schädelknochen sorgfältig brechen und bis zum Bulbus olfactorius entfernen. Die Hirnnerven mit einer Schere durchschneiden, so daß das Hirn mühelos aus dem Schädel heraus genommen werden kann. Danach wird das Hirn mindestens eine Woche in 10% Formalin eingelegt.

3.2.4 Entwässern

Gehirn in eine Gazekompresse einwickeln und 3 Tage in langsam fließendem Wasser halten. Danach wie folgt entwässern:

10 h im 50% Isopropanol

10 h	im	70%	Isopropanol
24 h	im	96%	"
10 h	im	96%	"
10 h	im	100%	"
10 h	im	100%	"
8 h	im		Methylbenzoat
0,5 h	im		Benzol
1,5 h	im		Paraplast-Benzol 1:1 bei 60°C
2 h	im		Paraplast 2x

3.2.5 Einbetten

Paraplastkörper im Ofen mindestens 24 h schmelzen lassen und flüssig im Glasgefäß in heißes Wasser stellen. Nach jedem Giessen sofort zurück ins Wasserbad stellen. Zuerst eine 3 mm dicke Schicht gießen, so daß der Boden gerade bedeckt ist und bevor Paraplast ganz fest ist, das Hirn möglichst waagrecht eindrücken und Container mit flüssigem Paraplast auffüllen.

3.2.6 Schneiden der eingebetteten Hirne

Paraffinblock so einspannen, daß das Hirn senkrecht zum Messer liegt und die Schnittdicke auf 15 µm einstellen. Gewünschte Schnitte sorgfältig mit Pinsel von der unteren Messerkante lösen und mit Pinzette auf Objektträger übertragen. Beim Schneiden gleichzeitig mit einem spitzen Pinsel den Schnitt an der oberen Kante festhalten, um Einrollen zu verhindern.

3.2.7 Färben

Wenn die Schnitte gut auf dem Objektträger angetrocknet sind, wie folgt färben:

Objektträger eine halbe Stunde im Xylol stehen lassen, dann 2 Minuten im Carboxylol, 2 Minuten im 100%

Isopropanol und 5 Minuten im Cellöidin und anschließend mit Föhn trocknen. Danach für 1-5 Minuten in Toluidinblaulösung stellen, je nach gewünschter Intensität. Schnitte gut abtropfen lassen und unter fließendem kalten Wasser spülen, bis keine Farbe mehr abfließt. Dann 10 bis 30 Minuten in 75%-igen Alkohol stellen und anschließend in 100%-igen Alkohol und dann in Carboxyl je eine Minute baden. Dann 1 Minute in Xylol lassen und schnell danach einige Tropfen Verschlußmittel-Entellan auf die Schnitte geben und mit dem Deckglas abdecken.

3.2.8 Herstellung der Tolüidinblau-Lösung

1-2 g Toluidinblau auf 100 ml Wasser geben. Die Lösung muß vor jeder Färbereihe neu angesetzt werden, da eine relativ starke Verdunstung zu erwarten ist, so daß eine ungleichmäßige Farbintensität der Präparate vermieden werden kann.

3.2.9 Kresylviolettfärbung nach KLÜVER - BARRERA

1. Entparaffinieren, abst, Alkoholreihe, aqua dest ---- 1% Essigsäure.

2. Färben in einer Kresylviolettlösung - 0,1%, vorgewärmt auf 56°C, insgesamt 10 Minuten.

3. Abkühlen der gefärbten Schnitte in einer ca. 20°C kalten Kresylviolettlösung, insgesamt 3 Minuten.

4. Spülen in 1% Essigsäure, höchstens 10 Sek..

5. Differenzieren in 100% Alkohol - 3x.

Mikroskopkontrolle !

Die Perikaryen mit der Nissl-Substanz und die Zellkerne sollen deutlich vor dem jetzt ungefärbten Hintergrund zu sehen sein. Fortsetzung wie folgt:

6. Spülen in abs. Alkohol, insgesamt 5 Minuten.
7. Spülen in Terpentinöl-Xylol (5 Minuten).
8. 3 mal in reinen Xylol, je 3-5 Minuten.
9. Eindecken mit Eukitt oder DePeX.

Lösungen: Kresylviolett - 0,1g Kresylviolett
100ml aqua dest.
0,1ml Eisessig
Man löst das Kresylviolett in aqua dest., fügt mit einer Pipette die abgemessene Menge Eisessig hinzu und erwärmt im Thermostat auf 56°C.

3.3.1 Gefriermethode

Intrakardiale Perfusion, wie bei der Paraplastmethode, sofort nach dem Herauspräparieren des Hirns aus der Schädelkalotte, das Hirn in 30%-ige Formalinlösung legen und so lange auf der Oberfläche schwimmen lassen, bis es abgesunken ist (ca. 20 bis 30 h). Dann das Hirn aus dem Formalinbad herausnehmen, von frontal ca. 5mm abschneiden und auf eine Haltematrize aus dem Kryostatmikrotom aufstellen. Dann im Mikrotom einfrieren lassen und schneiden. Wir wählten die Schnittdicke 40 µm. Die Hirnschnitte aus einem 10%-igen Formalinbad in ein Gefäß mit Wasser legen und vorsichtig auf die gelatinisierte Objektträger aufziehen. Wasser abtrocknen und unter einer Lampe ganz trocknen lassen. Nach 3 - 8 Minuten verdampft das Wasser vollständig und die Hirnschnitte haften fest auf dem Objektträger.
Wenn man 10 Objektträger vollständig mit den Hirnschnitten bestückt hatte, stellte man sie in speziellem Gefäß für 20 Minuten in einen Ofen (50-60°C), so daß sie im Formalindampf ruhten.

Man benutze dazu die Gefäße, die für die Färbung vorgesehen werden, und gießt nur so wenig 10%-iges Formalin hinein, daß die Objektträger nicht berührt werden.

Gelatinisierte Objektträger

Gelatinelösung - 100 cc. aqua dest. mit 3,3g Gelatinepulver rühren bei 45°C, danach add 100 cc. 80% Alkohol.

Wenn die Temperatur der Lösung auf die Raumtemperatur abgesunken ist, Objektträger für 2 Minuten darin eintauchen und dann bei 45 - 60°C im Ofen trocknen lassen. Nach Abkühlen auf die Raumtemperatur können die Objektträger benutzt werden.

3.3.2 Färben mit Neutralrot

Neutralrotlösung 1% - 1 000 ml aqua dest. + 10g Neutralrot + 40 ml Azetatpuffer pH 4,8.

Die bestückte Objektträger wurden wie folgt gefärbt und differenziert:

Neutralrotlösung 1% (40°C)	2 - 4 Min.
Aqua dest.	1 Min.
Alkohol 70%	1 Min.

Differenzieren: a. im Alkohol 96%
b. in "
c. in Xylol - Alkohol 50 : 50
d. in Xylol

3.4 Ergebnisse der histologischen Untersuchungen

Die Ausdehnung der Läsionen variierte von Tier zu Tier, wie durch die histologische Untersuchungen bestätigt wurde. Bei einigen Ratten fand sich eine umfangreiche Läsion des Colliculus superior, bei einigen wurde er ausgespart, bei anderen prätektalen Hirnareale (Nucleus tractus optici, Brachium CS, Nucleus pretectalis und Corpus geniculatum laterale) zerstört, so daß folgende Kategorisierung der Hirne in drei Läsionsgruppen aus histologischer Sicht sinnvoll erscheint:

1. Kaudale Läsion (A 1760 - A 620 µm)
   CS wurde koaguliert, Nucleus tractus optici, Brachium CS und Nucleus pretectalis sind läsionsfrei.
2. Rostrale Läsion (A 2970 - A 1760 µm)
   Area pretectalis, Corpus geniculatum laterale und Teile des Nucleus lateralis thalami wurden koaguliert, CS war läsionsfrei.
3. Mischläsion (A 2530 - A 1270 µm)
   Sowohl CS als auch Area pretectalis (Nucleus tractus optici, Brachium CS und Nucleus pretectalis) , Corpus geniculatum laterale und Nucleus lateralis thalami wurden in variabler Ausdehnung koaguliert.

Diese drei Gruppen werden weiter in zwei Untergruppen unterteilt, die der vertikalen Ausdehnung der Läsionen Rechnung tragen , denn es fanden sich auch Variationen im vertikalen Umfang der Läsionen. Es wird zwischen den tiefen Läsionen (DLSC - Deep Layers of Superior Colliculus), solchen, die den ganzen Colliculus superior umfassen und den Läsionen der oberen Schichten (Superficial Layers of Superior Colliculus - SLSC), die nur die oberen Schichten des CS erfaßt haben, unterschieden.

Die Tiere der Experimentalgruppe wurden in 6 Läsionstypen eingeteilt. Die Einteilung der Tiere in die Läsionstypen wurde gemäß der Ergebnissen der histologischen Untersuchungen der einzelnen Rattenhirne vorgenommen (s. auch Abbildung 2 und 3).
Die 22 Tiere der EG werden, wie folgt, nach der horizontalen und vertikalen Ausdehnung der Läsion (Läsionstyp) und der Anzahl aufgelistet.

Läsionstyp	tiefe Läsion	obere Läsion	Summe
Kaudale Läsion	4	2	6
Mischläsion	5	3	8
Rostrale Läsion	5	3	8
Summe	14	8	22

Die 8 Tiere der Kontrollgruppe wiesen keine histologischen Veränderungen der untersuchten Gebiete im Hirn auf.

3.4.1 Abbildung 2

Auf der Abbildung 2 sehen wir die histologischen Rekonstruktionen, repräsentativ für alle drei Läsionsgruppen (Läsionstypen) mit tiefen Läsionen. Die Ausdehnung der Läsionen ist aus den drei repräsentativen Rekonstruktionen erkennbar. Die Rekonstruktion A entspricht der kaudalen Läsion (A 1760 - A 620 µm), woraus ersichtlich ist, daß es sich um reine und vollständige Läsion des Colliculus superior handelt. Die Rekonstruktion B zeigt die Mischläsion (A 2580 - A 1270 µm) und die Rekonstruktion C die rostrale Läsion (A 2970 - A 1760 µm).

3.4.2 Abbildung 3

Stellt vergrößerte, photographierte histologische Präparate vor, die die vertikale Ausdehnung der Läsionen dokumentiert.

Abbildung A repräsentativ für die tiefe Läsion des CS und B für die Läsion der oberen Schichten des CS.

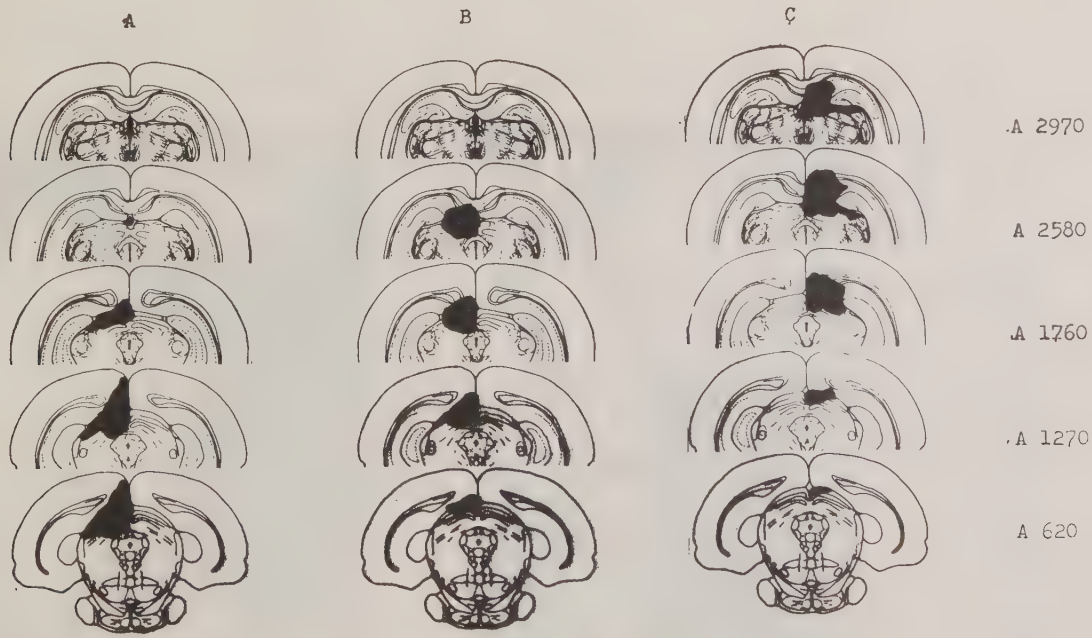


Abbildung 2: Repräsentative Rekonstruktionen der histologischen Präparate für alle drei Läsionsgruppen mit tiefen Läsionen.
A - kaudale Läsion (A 1760 - 620)
B - Mischläsion (A 2580 - 1270)
C - rostrale Läsion (A 2970 - 1760)

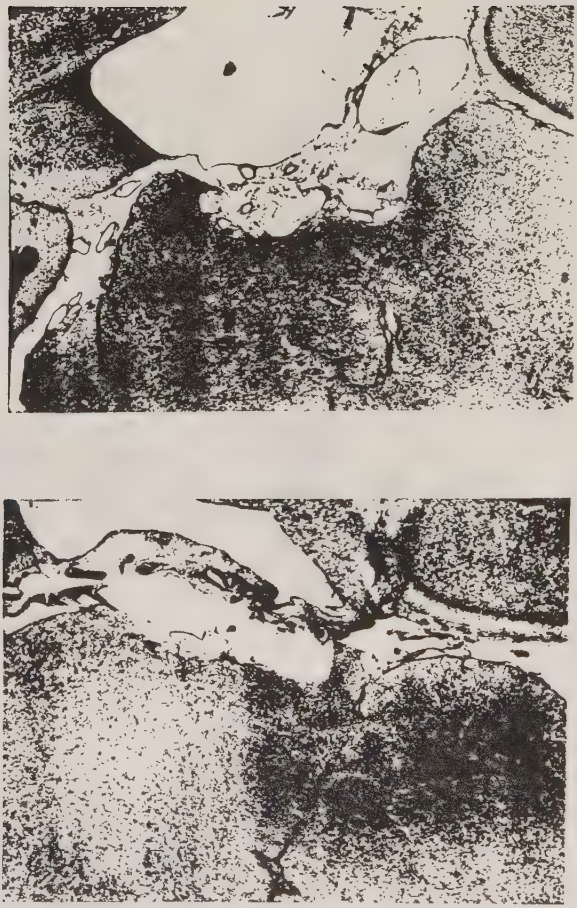


Abbildung 3: Mikrophotographien von Koronalschnitten auf der Höhe des Colliculus superior.
A zeigt die Tiefläsion (DLSC)
B zeigt die oberflächliche Läsion (SLSC)
Vergrößerung 27fach.

4. Ergebnisse

4.1 Das spontane Drehen

Als die Tiere der EG aus der Narkose aufwachten, zeigten sie alle eine ipsiversive Körperasymmetrie, d. h. eine Hinwendung zur Seite der Läsion. Diese Asymmetrie drückte sich im langsamen ipsiversiven Drehen aus , das bis zur Frequenz von 2 Umdrehungen pro Minute reichte (2 Tiere). Kein der Tiere der EG drehte während der ersten 2 Stunden nach Aufwachen aus der Narkose kontraversiv zur Seite der Läsion. Das ipsiversive Drehen hielt in dieser Intensität 2-3 Tagen nach der Operation an, schächte sich bis zum 4.-6. Tag soweit ab, daß keine Seitenpräferenz zu erkennen war. Das langsame postoperative Drehen konnte durch mechanische Stimulation am Schwanzende (Ziehen und Kneifen) verstärkt werden.
Die Ratten der KG zeigten kein Spontandrehen nach dem Aufwachen aus der Narkose. Sie standen im Testbehälter und versuchten die Gummibänder zu durchbeißen oder tranken Wasser. Auch später, als sie sich von der Narkose erholt hatten, konnte keine einseitige Drehtendenz gemessen oder beobachtet werden.

4.2 APO und AMPH induziertes Drehverhalten

Die Tiere der EG wurden mit APO und AMPH sowohl während der ersten 6 Tage postoperativ, als auch frühestens nach dem 19. Tag postoperativ (chronische Phase) getestet.
In der Tab. 1 (Seite 32) sehen wir das Ergebnis des Gesamttests mit der Verteilung des Drehverhaltens auf die einzelnen Läsionsgruppen (s. Teil Histologie).

Aus den Angaben in der Tab. 1 (Seite 32) können Folgende Drehtendenzen entnommen werden:
Die Gruppe der tiefen kaudalen Läsionen (reine Läsion des CS) tendierte sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase nach Verabreichung von APO zum ipsiversiven Drehen, während mit AMPH eine Tendenz zum kontraversiven Drehen gemessen wurde (s. auch Abb.: 4 Seite 33). Tiere, die nur eine Läsion des SLSC hatten, zeigten dagegen sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase ipsiversives Drehen. Die Mischläsionsgruppe mit einer partiellen tiefen Läsion von CS und Area pretectalis zeigten bis auf einige Ausnahmen sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase nach Verabreichung von APO kontraversives Drehen und in der akuten Phase nach AMPH ipsiversives Drehen.
In der chronischen Phase drehten nach AMPH 1mg/kg Körpergewicht 2 Tiere ipsiversiv und 3 kontraversiv und nach 3mg/kg Körpergewicht 1 ipsiversiv und das andere wechselte die Drehrichtung zum kontraversiv, sodaß 4 Ratten kontraversiv drehten. Tiere mit einer SLSC Läsion zeigten auf APO keine eindeutige Seitenpräferenz und nach der Verabreichung von AMPH drehten sie ipsiversiv in beiden Phasen. Tiere mit einer rostralen Läsion (Area pretectalis und Nuclei thalamici), also ohne Läsion des CS, zeigten im Drehverhalten ein interessantes Bild. Die Tiere mit einer tiefen Läsion drehten nach APO Injektion kontraversiv, während die oberfächlich lädierte Tiere dieser Gruppe ipsiversiv gedreht haben. Dies durch APO verursachte differenzierte Drehverhalten zeigten die Tiere in beiden Testphasen. Nach Applikation von AMPH drehten sie sich jedoch sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase ipsiversiv.
Abbildung 4 verdeutlicht durch die graphische Darstellung der Mittelwerte des Drehens die entgegengesetzte Wirkung von APO und AMPH auf die Tiere mit tiefen kaudalen und rostralen Läsionen. Kaudale Läsion; APO-ipsiversiv, AMPH-kontraversiv. Rostrale Läsion; APO-kontraversiv, AMPH-ipsiversiv.

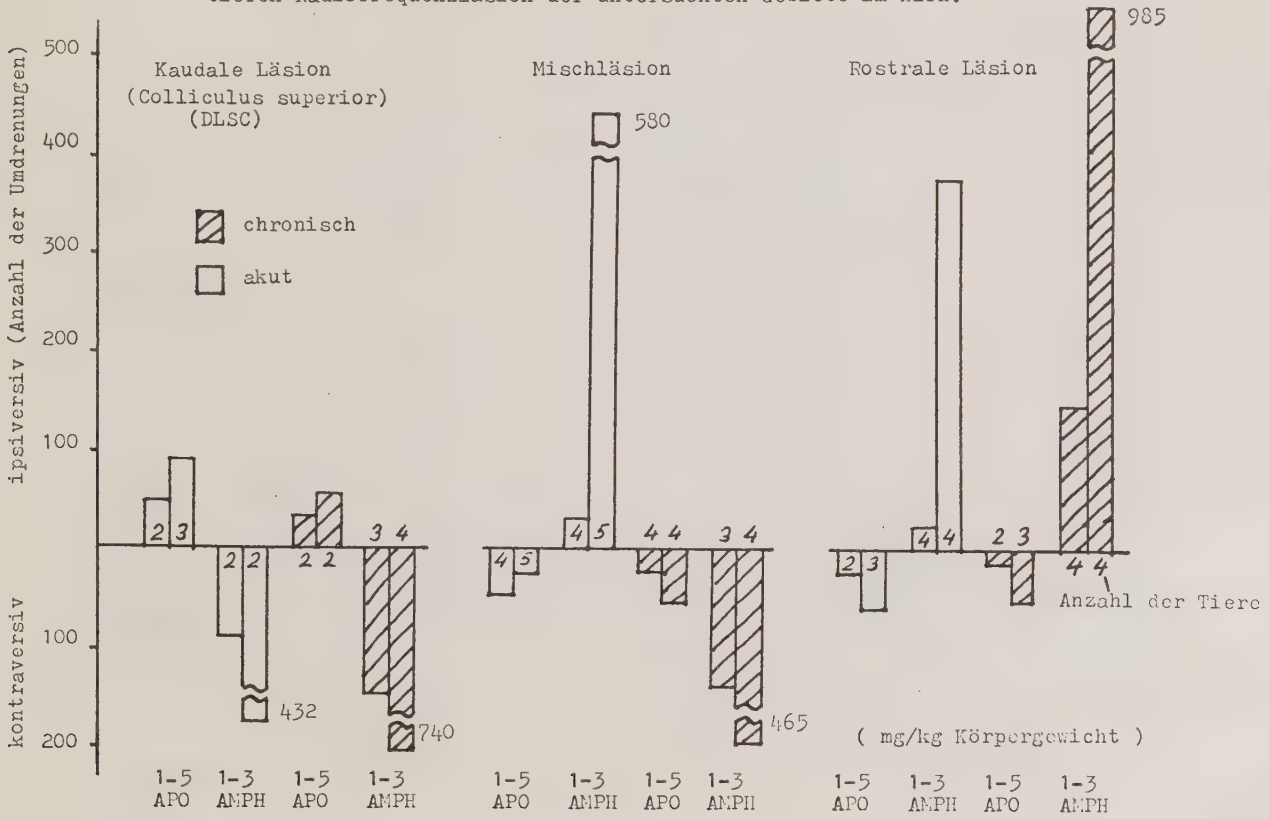
Abbildung 1: Ergebnisse des Gesamttests mit der Verteilung des Drehverhaltens (ipsiversiv , kontraversiv und ohne Seitenpräferenz) auf die einzelnen Läsionsgruppen und Untergruppen.

Tabelle 1

		AKUTE PHASE									CHRONISCHE PHASE								
			Apomorphin				Amphetamin					Apomorphin				Amphetamin			
			1mg/kg			5mg/kg	1mg/kg			3mg/kg		1mg/kg			5mg/kg	1mg/kg			3mg/kg
		T	I	C	o	I C o	I	C	o	I C o	T	I	C	o	I C o	I	C	o	I C o
kaudale	DLSC	4	2	-	2	3 - 1	-	2	2	- 2 2	4	2	-	2	2 - 2	1	3	-	- 4 -
Läsion	SLSC	2	-	1	1	2 - -	2	-	-	2 - -	2	2	-	-	- - 2	2	-	-	2 - -
	T	6	2	1	3	5 - 1	2	2	2	2 2 2	6	4	-	2	2 - 4	3	3	-	2 4 -
Misch-	tiefe	5	-	4	1	- 5 -	4	-	1	5 - -	5	-	4	1	- 4 1	2	3	-	1 4 -
läsion	obere	2	1	1	-	1 1 -	2	-	-	2 - -	3	-	1	2	1 1 1	3	-	-	3 - -
	T	7	1	5	1	1 6 -	6	-	1	7 - -	8	-	5	3	1 5 2	5	3	-	4 4 -
rostrale	tiefe	5	-	2	3	1 3 1	4	1	-	4 - 1	5	-	2	3	1 3 1	4	-	1	4 - 1
Läsion	obere	3	3	-	-	2 - 1	2	-	1	3 - -	3	2	-	1	2 - 1	3	-	-	3 - -
	T	8	3	2	3	3 3 2	6	1	1	7 - 1	8	2	2	4	3 3 2	7	-	1	7 - 1

I - Anzahl der Ratten mit ipsiversivem Drehen
C - Anzahl der Ratten mit kontraversivem Drehen
o - Anzahl der Ratten ohne Seitenpräferenz
T - Total
DLSC - Deep Layers of Superior Colliculus
SLSC - Superficial Layers of Superior Colliculus
tiefe- Läsion auch der tiefen Schichten
obere- Läsion nur der oberen Schichten

Abbildung 4: Der Effekt (Mittelwerte des Drehens) nach intraperitonealer Injektion von Apomorphin (APO) und Amphetamin (AMPH) in die Ratten mit einer tiefen Radiofrequenzläsion der untersuchten Gebiete im Hirn.



4.3 Drehdauer und Drehintensität

Das Drehen der Ratten schien in seiner Frequenz und Dauer von der Höhe der Pharmakadosis abhängig zu sein. Obwohl die vorliegende Daten nicht ausreichen, um diese Abhängigkeit wissenschaftlich zu verifizieren, scheint es doch eine Dosis - Wirkung - Abhängigkeit vorzuliegen (s. Abb.: 4, Seite 33).

4.4 AMPH Umkehr der APO induzierten Drehrichtung

Vier der lädierten Tiere, die eine tiefe Läsion der Area pretectalis und des CS (Mischläsion) aufwiesen, wurden in der chronischen Phase (ca. 5o. Tag postoperativ) auf Aufhebung des durch APO verursachten kontraversiven Drehens durch i. p. injizierten AMPH getestet. Es wurden 2mg/kg Körpergewicht APO i.p. gespritzt, worauf die Tiere kontraversiv drehten. Nach 20 Minuten wurde 2mg/kg Körpergewicht AMPH injiziert, und die Ratten wechselten innerhalb von lo Minuten die Drehrichtung zum ipsiversiven Drehen.

5. Diskussion

Aufgrund der Untersuchungen kann der Einfluß einer unilateralen Läsion des Colliculus superior auf spontanes und pharmaka-induziertes Drehen bei Ratten weiter präzisiert werden. Zusätzlich wurden auch Aussagen über den Einfluß einer unilateralen Läsion der Area pretectalis (Nucleus tractus optici, Brachium CS und Nucleus pretectalis), des Corpus geniculatum laterale und Nucleus lateralis thalami auf das o.g. Drehverhalten möglich.

5.1 Methodenkritik

5.1.1 Radiofrequenzläsion

Die Radiofrequenzläsion wurde der elektrolytischen Läsion vorgezogen, da sie in der Ausdehnung der Gewebskoagulation besser kontrolierbar ist. Die Läsion wird durch die Applikation von hochfrequenten Wechselstrom bewirkt, wobei es in zu koagulierenden Gewebe durch die schnelle Bewegung der Ionen (Ionenschwingung) zur Produktion von Hitze kommt, die in einem umschriebenen Bereich zur Zerstörung des gesamten Gewebes führt (Aronow '60 und Organ '76/77). Anderes wirkt dagegen die elektrolytische Läsion, die die gleiche Gewebskoagulation erbringt, aber den Nachteil hat, daß sich Ausmaß und Ausbreitungsform nicht so gut kontrollieren lassen und daher oft unterschiedliche Läsionen bei gleichen Läsionsparametern entstehen, während bei der Radiofrequenzmethode durch exakte Kontrolle der Temperatur weitgehend identische Läsionen erzeugbar sind. Dies setzt jedoch die Verwendung eines Thermoelements voraus. Neben den gewünschten Läsionen selbst gibt es folgende sekundäre Läsionseffekte:
Antero-, retro- und transneuronale Degeneration, Schädigung der Vaskularisierung und Diaschiasis (Schönfeld & Hamilton ' 77). Solche Schädigungen in

entfernten Gebieten, ausserhalb der direkten Traumazone, die mit präzisen histologischen Methoden nachweisbar sind, können auch als Substrat für das entstandene Verhaltensdefizit in Frage kommen. Für diese Arbeit kann lediglich die Diaschisis ausgeschlossen werden, da die chronische Phase des Tests frühestens nach dem 15. postoperativen Tag durchgeführt wurde. Für die akute Phase (1. - 6. Tag nach der OP) muß auch sie diskutiert werden.
In der Läsionszone selbst wird das gesamte Gewebe zerstört, also alle Neurone und durchziehende Axone, somit nicht nur Efferenzen von der SNR und ihre Zielneurone im CS. Dies müßte weiter untersucht werden.

5.1.2 Stereotaxis

Obwohl die angewandte stereotaktische Operationsmethode gut entwickelt ist, läßt sich trotz aller Vorsicht und Präzission bei der Durchführung der Operation eine Streuung der Läsionsausdehnung nicht vermeiden. Die Läsionsparameter wurden bewußt so breit auseinander gewählt, da wir beabsichtigten den ganzen CS zu koagulieren. Denn vor unseren Experimenten fanden wir in der Fachliteretur fast ausschließlich Arbeiten mit einer partiellen Läsion des CS.
Nach der histologischen Untersuchung ergab sich die Frage, ob wir nur die Tiere mit CS - Läsion in die schriftliche Ausarbeitung der Experimente aufnehmen sollen. Es gab jedoch Hinweise, daß auch die Untersuchung der prätektalen Hirnstrukturen wichtige Erkenntnisse für die Erforschung von motorischen Verhaltensasymmetrien (Haltungs - und Bewegungsasymmetrien) liefern können. Deshalb haben wir eine Einteilung in die Läsionstypen vorgenommen und die Tests Ergebnisse (s. Histologie und Ergebnisse des Drehverhaltens) auch für die Läsionsgruppen (Läsionstyp) Mischläsion und rostrale Läsion ausgewertet (s. Tab.1 und Abb.: 4).

5.2 Drehverhalten

Di Chiara et. al ('82) und Kilpatrick et al. ('82) haben gezeigt, daß Läsionen des CS am effektivsten spontanes, sowie striatal oder nigral induziertes Drehen hemmen, wenn sie die tiefen Schichten des lateralen CS (laterale DLSC) betreffen. Gezielte experimentelle Aktivierung oder Hemmung der GABA im CS induziert ipsiversives oder kontraversives Drehen, und das vor allem, wenn die lateralen DLSC aktiviert oder gehemmt werden (Kilpatrick et. al. '82) . Der Einfluß des Läsionsortes scheint von entscheidender Bedeutung zu sein, da eine Läsion der DLSC bei allen Experimenten bei intranigraler sowie systemischer Injektion von Pharmaka (APO,AMPH, und DAME etc.) ausgeprägte Effekte erbrachte, während eine Läsion nur in den oberen Schichten des CS diese vermissen ließ. Dies wird besonders sichtbar bei DAME, das vor der Läsion eine niedrige Drehfrequenz induzierte, die durch eine Läsion der DLSC zum Verschwinden gebracht wird. Die Frage, ob und wieweit die durch die Läsion der DLSC erzielten Effekte auf Zerstörung der nigro-tectalen Verbindung zurückzuführen sind, bleibt noch bestehen. Man könnte auch annehmen, daß Läsionen anderer neuronaler Strukturen im CS ebenfalls Körperasymmetrien zur Folge haben oder intranigral induziertes Drehen indirekt beeinflussen. Diese Annahme führt zu dem Schluß, daß die Hemmung von DAME-induziertem Drehen nicht auf der Zerstörung eines nigralen 'outputs'(DLSC) beruht, sondern daß das intranigral induziertes Drehen durch das spontan auftretende ipsiversive überdeckt wird. In einigen Arbeiten wird auch behauptet, daß CS überhaupt keine Rolle beim Drehverhalten spiele (Crossman & Sambrook '78, Reavill et al. '79 und Winterkorn & Meikle '80). Aufgrund der vorliegenden Arbeit und der schon zitierten Daten muß man diese Ansicht in Zweifel ziehen.
Noch deutlicher sichtbar sind die Auswirkungen auf das Drehverhalten , wenn auch die ventral zum DLSC gelegene mesencephale Formatio reticularis mitbetroffen wird.

Die Grenze zwischen der beiden Strukturen (CS und MFR) kann histologisch nicht eindeutig gezogen werden. Beide Gebiete sind zytoarchitektonisch ähnlich strukturiert und erhalten Afferenzen von der SNR, eventuell sogar über Kollaterale von gleichen Neuronen (Deniau et al. '80). Edwards et al.'79 und Di Chiara et al.'82 betrachteten das masencephale Formatio reticularis und DLSC funktionell und morphologisch als einen Komplex. Ihre Untersuchungen führten zu der Annahme, daß die nigrotectale Verbindung keine notwendige Voraussetzung der nigralen Induzierung von Drehen darstellt. Daraus könnte man folgern, daß die Funktion des CS in einer zusätzlichen Modulierung des nigralen motorischen Grundrhythmus besteht. Papadopoulos & Huston (80) und Kilpatrick et al. (80) zeigten, daß weder Entfernung des Mesencephalons noch Läsion des Thalamus das Drehen nach intranigralen Injektionen völlig unterdrücken können. Von den untersuchten Strukturen kann keine als alleiniges Substrat für die Weitervermittlung nigra-induzierten Drehens bezeichnet werden. Es ist daher anzunehmen, daß die Information aus der SNR über mehrere Efferenzen wie Thalamus-CS oder FR-CS oder über die Kollaterale einer Efferenz verschaltet wird. Für die Injektion von AFO (systemisch) ergeben sich folgende Überlegungen:
Beruht das ipsiversive Drehen auf einseitiger Zerstörung der nigro-tectalen Verbindung oder auf Aktivierung der bereits vorhandenen Drehtendenzen, die unter Umständen unabhängig von dieser Efferenzen sind. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse für DAME und MUSC ergibt sich für AFO folgende Deutung:
Wird einseitig eine Efferenz der SNR reduziert oder vollständig zerstört (Efferenz zur DLSC), so ist auf dieser Seite der nigrale und damit striatale Ausgang reduziert. So kommt es zu einem Übergewicht der Gegenseite und somit zu ipsiversivem Drehen. Durch eine zusätzliche systemische Injektion von AFO erhöht man in beiden Striata die dopaminerge Aktivität, und es kommt zu erhöhter

lokomotorischer Aktivität (Garcia-Munoz et al.'77, Di Chiara et al.'78 und Olianas et al.'78).
In der vorliegenden Arbeit drehten die Tiere nach Applikation von APO i.p. ipsiversiv, wenn die Läsion auch die DLSC miteinbezog. Die Resultate bei systemischer Verabreichung von AMPH sind folgendermaßen zu betrachten: Nach Läsion der DLSC drehten die Ratten kontraversiv und das sowohl in den ersten 6 Tagen nach der Operation, als auch später nach dem 15. postoperativen Tage. Weiterhin haben wir beobachtet, daß die Gruppe mit einer tiefen rostralen Läsion eine entgegengesetzte Wirkung von APO und AMPH zeigte. Diese Wirkung ist im Vergleich zu den Ratten mit der Läsion des CS umgekehrt gerichtet, so daß diese beiden Gruppen das pharmaka-induzierte Drehverhalten in entgegengesetzter Richtung zeigten (s.Abb.4). Das differenzierte Drehen wird als mögliche Wirkung des AMPH auf noradrenerge Synapsen verstanden (APO wirkt nur dopaminerg), oder man nimmt an, daß die Überempfindlichkeit (Supersensitivity) dopaminerger Rezeptoren auf der lädierten Seite die unterschiedliche Drehrichtung und allgemein Verhaltensasymmetrien bedingt.

5.3 Drehverhalten und perioraler Beißreflex

Nach intranigraler Injektion treten PBR und Drehen zusammen auf. Das führt zu der Annahme, daß dem Nichtreagieren (neglect) in der ipsilateralen Region ein motorisches Defizit zugrunde liegt, etwa im Sinne der Überlagerung von Verhalten. Gegen die Annahme von Cooper et al.'70, sprechen folgende Ergebnisse:

a) Unlädierte Tiere drehen auf intranigrales MUSC kontraversiv und zeigen kontralateral PBR und nach zusätzlicher Gabe von APO drehen sie kontraversiv, haben aber beidseitig PBR.
b) Einseitige Läsion von DLSC induziert ipsiversives Drehen und kontralaterales 'neglect', systemische Gabe von APO erhöht diese ipsiversive Rotation um ein Vielfaches und

führt sowohl ipsi- als auch kontralateral zum PBR (Schwarting '82).

Bandler et al.'82 konnten zeigen, daß das Auftreten von Drehen keine notwendige Voraussetzung darstellt und daß den beiden Phänomenen wahrscheinlich unterschiedliche neuronale Systeme zugeordnet werden können.

6. Zusammenfassung

Insgesammt 22 Ratten wurde in der Gegend des Colliculus superior eine Radiofrequenzläsion erzeugt. Die Läsionen ließen sich in drei Gruppen unterteilen (s. Histologie S. 25).

Die rostralen Läsionen erfaßten die Area pretectalis (Nucleus tractus optici, Brachium colliculi superioris und Nucleus pretectalis), Corpus geniculatum laterale und Nucleus laterale thalami. Tiere mit dieser Läsion drehten , nach Apomorphinhydrochlorid kontraversiv, wenn sie eine Läsion der tiefen Schichten aufwiesen, und ipsiversiv, wenn sie oberen Schichten erfaßte.

Die Kaudalläsion mit einer Unilateralen Radiofrequenzläsion nur des Colliculus superior - besonders der tiefen Schichten (DLSC) - bewirkt nach systemischer Applikation von Apomorphinhydrochlorid ipsiversives und nach Amphetaminsulfat kontraversives Drehen, postoperativ spontanes langsames, ipsiversives Drehen.

Als Kontrolle dienten 8 Versuchstiere, bei denen eine Kontrolläsion durchgeführt wurde, wobei die Läsionselektrode nur in den Cortex oberhalb des untersuchten Gebietes eingeführt wurde, ohne in Betrieb genommen zu werden.

Als Ergebnis dieser Arbeit können wir in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten einen Effekt der Radiofrequenzläsion der tiefen Schichten des Colliculus superior auf das Apomorphinhydrochlorid und Amphetaminsulfat induzierte Drehen bei Ratten feststellen, wobei bekannt ist, daß eine Läsion der DLSC, auf das mit Muscimol, D-Ala ^{2}-Metenkephalinamid und Apomorphinhydrochlorid induzierte Drehverhalten einen Einfluß hat. Läsion des CS, hauptsächlich der DLSC, reduziert kontraversives

Drehen nach intranigraler Injektion von Muscimol und induziert spontanes, ipsiverives Drehen, dessen Frequenz durch systemische Gabe von Apomorphinhydrochlorid erhöht wurde. Systemische Gabe von Amphetaminsulfat induziert bei diesen Tieren kontraversives Drehen. Hiermit kan ein eindeutiger Effekt der unilateralen Läsion der DLSC auf das motorische Verhalten angenommen werden, der auf die Zerstörung der nigrocolliculären Verbindung zurückgeführt werden kann, bzw. ihrer Zielneurone im Colliculus superior.

LITERATURVERZEICHNIS

Afifi, A.& Kaelber,W : Efferent connections of the substantia nigra in the cat. Exp. Neurol.,11'65, 474-482.

Anden,N; Carlsson,A.; Dahlström,A.; Fuxe,K.; Hillarp, N.& Larsson,K.: Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. Life Sci.,3'64, 523-53o.

Anden,N.; Dahlström,A.; Fuxe,K.& Larrsson,K.: Functional role of the nigro-neostriatal dopamine neurons. Acta Pharmacol. Toxicol., 24'66, 263-274.

Anderson,M.& Yoshida,M.: Electrophysiological evidence for branching nigral projections to the thalamus and the superior colliculus. Brain Res.,137'77, 361-364.

Anderson,M.& Yoshida,M.: Axonal branching patterns and location of nigrothalamic and nigrocollicular neurons in the cat.J. Neurophysiol., 43'8o, 883-895.

Arnt,J.& Scheel-Krüger,J.: GABAergic and glycinergic mechanismus within the substantia nigra: pharmacological specifity of dopamine-independent contralateral turning behavior and interactions with other neurotransmitters. Psychopharmacology, 62'79, 267-277.

Aronow,S.: Use of radio-frequency power in making lesions in brain. J. Neurosurg., 17'6o, 431-438.

Baleydier,C.& Mauguiere,F.: Projections of the ascending somesthetic pathways to the cat superior colliculus vizualized by the horseradish peroxidase technique. Exp. Brain Res., 31'78, 43-5o.

BANDLER, R. & Halliday, R.: Lateralized loss of biting attack-patterned reflexes following inducation of contralateral sensory neglect in the cat: a possible role for the striatum in centrally elicited aggressive behaviour. Brain Res., 242'82, 165'177

Beckstead,R.; Domesieck,V. & Nauta,W.: Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. Brain Res., 175'79, 191-217

Bentivoglio,M.; Van der Kooy, D. & Kuypers,H.: The organization of the efferent projections of the substantia nigra in the rat. A retrograde fluorescent double labeling study. Brain Res., 174'79, 1-17.

Bloom, F.; Battenberg, E.; Rossier, I., Ling, N. & Guillemin, R.: Neurons containing ß-endorphin in rat brain exist separately from those containing enkephalin:immunocytochemical studies. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 75'78, 1591-1595.

Browne, R. & Segal, D.: Behavioral activating effects of opiates and opioid peptides. Biol. Psychiatry, 15'80 77-86

Brownstein,M.; Mroz, E.: Kizer,J.; Palkovits,M. & Leeman,S.: Regional distribution of substance P in the brain of the rat. Brain Res., 116'76, 299-305.

Bunney, B. & Aghajanian, G.: The precise localization of nigral afferents in the rat as determined by a retrograde tracing technique. Brain Res., 117'76, 423-435.

Bures,J.; Buresova,O. & Huston, J.: Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Elsevier/ North-Holland Biomedical Press,Amsterdam '76.

Chevalier,G.; Thierry, A.; Shibazaki, T. & Feger, J.: Evidence for a gabaergic inhibitory nigrotectal pathway in the rat. Neurosci. Lett., 21'81, 67-70.

Conrad, L.; Leonard, C. & Pfaff, D.: Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: an autoradiographic and degeneration study. J. Comp. Neurol., 156'74, 179-206.

Cooper, R.; Bland, B.; Gillespie, L. & Whitaker, R.: Unilateral posterior cortical and unilateral collicular lesions and visually guided behavior in the rat. J. Comp. Physiol. Phychol., 72'7o, 286-295.

Costall, B., Marsden, C. D., Naylor, R. J., Pycock, C.J., The relationship between striatal and mesolimbic dopamine disfunction and the nature of circling responses following 6-hydroxydopamine and electrolytic lesions of the ascending dopamine system of rat brain. Brain Res., 118 '76, 87-113.

Costall, B.; Naylor, R. & Olley, J.: The substantia nigra and stereotyped behaviour. Eur. J. Pharmacol., 18'72, 95.

Crossman, A. & Sambrook, M.: The neurological basis of motor asymmetry following unilateral nigrostriatal lesions in the rat: the effect of secondary superior colliculus lesions. Brain Res., 159'78, 211-213.

Coyle, J.T., & Schwarcz, R.Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. Nature 263 '76, 244.

Dawborn, D. & Pycock, C.: Lesions of the superior colliculus in the rat differentiate between nigrostriatal and mesolimbic dopamine systems. Brain Res., 235'82, 148-155.

Dean, P.& Key, C.: Spatial deficits on radial maze after large tectal lesions in rats: possible role of impaired scanning. Behav. Neural. Biol., 32'81, 17o-19o.

Dahlström, A. & Fuxe, K.: Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. Acta Physiol. Scand. (Suppl), 232'64, 1-55.

Dean, P.; Pope, S. & Redgrave, R.: Influence of novelty on locomotor hyperactivity after lesions of superior colliculus in rats. Behav. Brain Res., 5'82, 213-218.

Dean, P.; Pope,S.; Redgrave, P. & Donohoe, T.: Superior colliculus lesions in rat abolish exploratory head-dipping in hole-board test. Brain Res. 197'8o, 571-576.

Deniau, J.; Chevalier, G. & Feger, J.: Electrophysiological study of the nigro-tectal pathway in the rat. Neurosci. Lett., 1o'78, 215-22o.

Deniau, J.; Grofova, I.; Steindler, D. & Kitai, S.: Axonal arborizations of nigrothalamic and nigrothectal cells: anatomical and electrophysiological studies. Neurosci. Abstr., 6 '8o, 8o7.

Deniaz, J.; Hammond, C.; Riszk, A. & Feger, J.: Electrophysiological properties of identified output neurons of the rat substantia nigra (pars compacta and pars reticulata): evidence for the existence of branched neurons. Exp. Brain Res., 32'78, 4o9-422.

Di Chiara, G.; Olianas, M.C.; Del Fiacco, M.; Spano, P.F. and Tagliamonte, A.: Intranigral kainic acid is evidence that nigral non-dopaminergic neurons control posture, Nature (Lond.) 268'78, 743-745.

Di Chiara, G.; Morelli, M.; Imperato, A. & Porceddu, M.: Substantia nigra as an efferent station for dopaminergic behavioural syndromes arising in the striatum. In: Gessa, G. & Corsini, G. (Eds.): Apomorphine and other dopaminomimetics. Vol. 1: Basic Pharmacology. Raven Press, New York '81, 41-63.

Di Chiara, G.; Morelli, M.; Imperato, A. & Porceddu. M.: A re-evalution of the role of superior colliculus in turning behaviour. Brain Res., 237 '82, 61-77.

Di Chiara, G.; Morelli, M.; Porceddu, M. & Gessa, G.: Evidence that nigral GABA mediates behavioural responses elicited by striatal dopamine receptor stimulation. Life Sci., 23 '78, 2o45-2o52.

Di Chiara, G.; Porceddu, M.; Morelli, M.; Mulas, M. and Gessa, G.: Evidence for a GABAergic projection from the substantia nigra to the ventromedial thalamus and to the superior colliculus of the rat. Brain Res., 176'79, 273-284.

Dray, A. & Straughan, D.: Synaptic mechanismus in the substantia nigra. J. Pharm. Pharmacol., 28'76, 4oo-4o5.

Dyer, R.; Marino, M.; Johnson, C. & Kruggel, T.: Superior colliculus lesions do not impair orientation to pattern. Brain Res., 112'76, 176-179.

Edwards, S.: The commissural projection of the superior colliculus in the cat. J. Comp. Neurol. 173 '77, 23-4o.

Edwards,S.: The deep cell layers of the superior colliculus: their reticular characteristics and structural organization. In: Hobson, J. & Brazier, M. (Eds.): The reticular formation revisited. Raven Press, New York '8o, 193-2o9.

Edwards, S.; Ginsburgh, C.; Henkel, C. & Stein, B.: Sources of subcortical projections to the superior colliculus in the cat. J. Comp. Neurol., 184'79, 3o9-33o.

Enna, S.; Beaumont, K. & Yamamura, H.: Comparison of ^{3}H-Muscimol and ^{3}H-Gaba receptor binding in the rat. In: Fonnum, F., (Ed.) : Amino acids as chemical neurotransmitters.NATO advanced study institutes series. Series A: Life sciences, Vol. 16. Plenum Press, New York '78, 487-492.

Ernst, A.: Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing comulsion in rats. Psychopharmacology, 1o'67, 316-323.

Ernst, A. & Smelik, P.: Site of action dopamine and apomorphine on compulsive gnawing behaviour in rats. Experientia, 22'66, 837-838.

Fahn, S.: Regional distribution studies of GABA and other putative neurotransmitters and their enzymes. In Roberts, E.; Chase, E. & Tower, D. (Eds.) : GABA in nervous system function. Raven Press, New York '76, 169-186.

Fallon, J.; Riley, J. & Moore, R.: Substantia nigra dopamine neurons: separate populations project to neostriatum and allocortex. Neurosci. Lett., 7'78, 157-162.

Faull, R. & Carman, J.: Ascending projections of the substantia nigra in the rat. J. Comp. Neurol., 132'68,73-92.

Faull, R. & Mehler, W.: Studies of the fiber connections of the substantia nigra in the rat using the method of retrograde transport of horseradish peroxidase. Neurosci. Abstr., 2'76, 62.

Faull, R. & Mehler, W.: The cells of origin of nigrotectal ,nigrothalamic and nigrostriatal projections in the rat. Neuroscience, 3'78, 989-1oo2.

Fish, S.; Goodman, D.; Kuo, D.; Polcer, J. & Rhoades: The intercollicular patway in the golden hamster: an anatomical study. J. Comp. Neurol., 204'82, 6-20.

Fog, R.; Randrup, A. & Pakkenberg, H. : Lesions in corpus striatum and cortex of rat brains and the effect on pharmacologically-induced stereotyped, agressive and cataleptic behaviour. Psychopharmacology, 18 '70, 346-356.

Fog, R.: On stereotypy and catalepsy: studies on the effect of amphetamines and neuroleptics in rats. Acta Neurol. Scand. (Suppl.) , 50 '72, 1-64.

Fonnum, R.; Grofova, I.; Rinvik, E.; Storm-Mathisen, J. & Walberg, F.: Origin and distribution of glutamate decarboxylase in substantia nigra of the cat. Brain Res., 71'74, 77-92.

Foreman, N.; Goodale, M. & Milner, A.: Nature of postoperative hyperactivity following of the superior colliculus in the rat. Physiol. Behav., 21 '78, 157-160.

Freedman, A.; Himwich, H.: DFP: site of injection and variation in response. Am. J. Physiol., 156'49, 125'128.

Fuxe, K.; Hökfelt, T.; Johansson, O.; Jonsson, G.; Lidbrink, P. & Ljungdahl, A.: The origin of the dopamine nerve terminals in limbic and frontal cortex. Evidence for mesocortico dopamine neurons. Brain Res., 82'74, 349-355.

Garcia-Munoz, M.; Nicolaou, N.; Tulloch, I.; Wright,A. & Arbuthnott, G.: Feedback loop or output patway im striatonigral fibers? Nature, 265'77, 363-365.

Gerfen, C.; Staines, W.; Arbuthnott, G. & Fibiger, H.: Crossed connections of the substantia nigra in the rat. J. Comp. Neurol., 207'82, 283-303.

Chiselli, W. & Thor, D.: Visual, tactile and olfactory deprivation effects on irritable fighting behavior of male hooded rats. Physiol., 3'75, 47-50.

Glick, S.; Jerussi, T. & Fleisher, L.: Turning in circles: the neuropharmacology of rotation. Life Sci., 18'76, 889-896.

Goodale, M.; Foreman, N. & Milner, A.: Visual orientation in the rat : a dissociation of deficits following cortical and collicular lesions. Exp. Brain Res., 31'78, 445-457.

Goodale, M. & Lister, T. : Attention to novel stimuli in rats with lesions of the superior colliculus. Brain Res., 66'74, 361-362.

Goodale, M. & Murison, R.: The effects of lesions of the superior colliculus on locomotor orientation and the orienting reflex in the rat. Brain Res., 88'75, 243-261.

Graham, I.: An autoradiographic study of the efferent connections of the colliculus superior in the cat. J. Comp. Neurol., 173'77, 629-654.

Graybiel, A. & Sciascia, T.: Origin and distribution of nigrotectal fibers in the cat. Neurosci.Abstr., 1'75, 56.

Harting, I.: Descending pathways from the superior colliculus : An autoradiographic analysis in the Rhesus monkey (Macaca mulatta) . J. Comp. Neurol., 173'77, 583-612.

Hattori, T.; Fibiger, H. & McGeer, P.: Demonstration of a pallido-nigral projection innervating dopaminergic neurons. J. Comp. Neurol., 162'75, 487-504.

Hedreen, J.: Separate demonstration of dopaminergic and non-dopaminergic projektions of substantia nigra in the rat. Anat. Rec., 169'71, 338.

Hedreen, J.: Brainstem projektions of rat substantia nigra. Anat. Rec., 190'78, 417.

Holcombe, V. & Hall, W.: The laminar origin and distribution of the crossed tectoreticular pathways. J. Neurosci., 1'81b, 1103-1112.

Hong, J.; Yang, H.; Fratta, W. & Costa, E.: Determination of methionine enkephalin in discrete regions of rat brain. Brain Res., 134'77, 383-386.

Hopkins, D. & Niessen, L.: Substantia nigra projections to the reticular formation, superior colliculus and central gray in the rat, cat and monkey. Neurosci.Lett.,2'76, 253-259.

Huerta, M.; Frankfurter, A. & Harting, J.: The trigemino-collicular projection in the cat: patch-like endings within the intermediate gray. Brain Res., 211'81, 1-13.

Hurt, G.; Hanaway,J. & Netsky, M.:Stereotaxic atlas of the mesencephalon in the albino rat. Conf.Neurol., 33'71, 93-115.

Huston, J.; Nef, B.; Papa-dopoulos, G. & Welzl, H.: Activation and lateralization of sensorimotot field for perioral biting reflex by intranigral GABA agonist and by systemic apomorphine in the rat. Brain Res. Bull., 5'8o, 745-749.

Imperato,A. & Di Chiara, G.: Behavioural effects of GABA-agonists infused in the mesencephalic reticular formation - deep layers of superior colliculus.Brain Res., 224'81,185-194.

Imperato, A.; Porceddu, M.; Morelli, M.; Faa, G. & Di Chiara, G.: Role of doresal mesencephalic recticular formation and deep layers of superior colliculus as output stations for turning behaviour elicited from the substantia nigra pars reticulata. Brain Res., 216'81, 437-443.

Iwamoto, E. & Way,E.: Circling behavioe and stereotypy induced by intranigral opiate microinjections. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2o3'77, 347-359.

Jayaraman, A.; Batton, R. & Carpenter, M.: Nigrotectal projections in the monkey: an autoradiographic study. Brain Res., 135'77, 147-152.

Johnston, G.: Physiological pharmacology of GABA and its antagonists in the vertebrate nervous system. In: Roberts , E.; Chase, T. & Tower, D. (Eds.): GABA in nervous system function. Raven Press, New York '76, 395-411.

Kaakkola, S. & Kääriäinen, I.: Circling behavior induced by intranigral injections of GABA and muscimol in rats. Psychopharmacology, 68'8o. 31-36.

Kanazawa, I.; Marshall, G. & Kelly, J.: Afferents to the rat substantia nigra studied with horseradish peroxidase with special reference to fibers from the subthalamic nucleus. Brain Res., 115'76, 485-491.

Kawamura, K.; Brodal, A. & Hodderick,G.: The projections of the superior colliculus onto the reticular formation of the brainstem. An experimental anatomical study in the cat. Exp.Brain Res., 19'74, 1-19.

Illackey, H. & Erzurumlu, R.: Trigeminal projections to the superior colliculus of the rat. J. Comp.Neurol., 201'81, 221-242.

Kilpatrick, I.; Collingridge,G. & Starr,M.: Evidence for the participation of nigrotectal γ-aminobutyrate-containing neurons in striatal and nigral-derived circling in the rat. Neuroscience, 7'82, 207-222.

Kilpatrick, I.; Starr,M.; Fletcher, A.; James,T. & Macleod,N.: Evidence for a GABAergic nigrothalamic pathway in the rat. I. Behaviour and biochemistry. Exp. Brain Res., 40-80, 45-54.

Kirvel, R.: Sensorimotor responsiveness in rats with unilateral superior collicular and amygdaloid lesions. J. Comp. Physiol. Psychol., 89'75, 883-891.

Kirvel, R.; Greenfield,P. & Meyer,D.: Multimodal sensory neglect in rats with radical unilateral posterior isocortical and superior collicular ablations. J. Comp. Physiol. Psychol., 87'74, 156-162.

Kozlowski, L. & Marshall, J.: Rotation induced by intranigral injections of GABA agonists and antagonists: zone-specific effects. Pharmacol. Biochem. Behav., 13'80, 561-567.

Lee, L.; Crossman, A. & Slater, P.: The neurological basis of striatally induced head-turning in the rat: the effects of lesions in putative output pathways. Neurosci.,5'80,75-79.

Levere, T. & Nicholson,L.: A simpel method of producing discrete subcortical lesions using radi-frequency currents. Behav. res. Meth. Instr., 1'69, 150-152.

Lindvall, O. & Björklund, A.: Dopaminergic innervation of the globus pallidus by collaterals from the nigrostriatal pathway. Brain Res., 172'79, 169-173.

Llorens-Cortes, C.; Pollard, H. & Schwarcz, J.: Localization of opiate receptors in substantia nigra. Evidence by lesions studies. Neurosci. Lett., 12'79,165-170.

Maeda, M.; Shibazaki,T. & Yoshida,K.: Monosynaptic inhibition evoked in superior colliculus neurons following contralateral collicular stimulation.In: ITO,M. (ed.) : Integrative control functions of brain.Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam '79, 68-71.

Marshall, J.: Comparison of the sensorimotor dysfunctions produced by damage to lateral hypothalamus or superior colliculus in the rat. Exp. Neurol., 58'78, 203-217

Marshall, J.; & Gotthelf, T.: Sensory inattention in rats with 6-OHDA-induced degeneration of ascending dopaminergic neurons: apomorphine-induced reversal of deficits. Exp. Neurol., 65'79, 398-411.

Marshall, J.; Turner, B. & Teitelbaum, P.: Sensory neglect produced by lateral hypothalamic damage. Science, 174'71 523-525 .

Marshall, J. & Ungerstedt, U.: Striatal efferent fibers play a role in maintaining rotational behavior in the rat. Science, 198-76, 62-64.

Martin, D.: Carrier-mediated transport and removal of GABA from synaptic regions. In: Roberts,T.; Chase, T. & Tower, D. (Eds.): GABA in nervous system function. Raven Press, New York '76, 347-386.

Morelli, M.; Imperato, A.; Porceddu,M. & Di Chiara, G.: Role of dorsal mesencephalic reticular formation and deep layers of superior colliculus in turning behavior elicited from the striatum. Brain Res., 215'81, 337-341.

Morley, J.: Structure-activity relationship of enkephalin-like peptides. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 20'80,81-110.

Muntz, J.; Rose,J. & Chults, R.: Disruption of lordosis by dorsal midbrain lesions in the golden hamster. Brain Res., Bull., 5'80, 359-364.

Myers, R.: Handbook of drug and chemical stimulation of the brain. Van Nostrand Rheinhold Company, New York '74.

Nagata, T. & Kruger, L.: Tactile neurons of the superior colliculus of the cat: input and physiological properties. Brain Res., 174'79, 19-37.

Niijima,K. & Yoshida,M.: Electrophysiological evidence for branching nigral projections to pontine reticular formation , superior colliculus and thalamus.Brain Res., 239'82,279-282.

Oberlander, C.; Dumont, C. & Boissier, J.: Rotational behaviour after unilateral intranigral injection of muscimol in rats. Eur. J. Pharmacol., 43'77, 389-39o.

Okada, Y.: Distribution of GABA in the layers of superior colliculus of the rabbit. Brain Res.,75'74, 362-365.

Olianas, M.; Demontis,G.; Mulas, G. & Tagliamonte, A.: The striatal dopaminergic function is mediated by the inhibition of a nigral, non-dopaminergic neuronal system via a strio-nigral GABAergic pathway. Eur.J.Pharmacol., 49'78 233-241.

Olianas,M.; Demotis, G.; Concu,A.; Tagliamonte, A. & Di Chiara, G.: Intranigral kainic acid: evidence for nigral non-dopaminergic neurons controlling posture and behaviour in a manner opposite to the dopaminergic ones. Eur. J. Pharmacol., 49'78, 223-232.

Olpe, H. & Koella, W.: The action of muscimol on neurons of the substantia nigra of the rat. Experientia, 34'78, 235.

Olpe, H.; Schellenberg, H. & Koella, W.: Rotational behavior induced in rats by intranigral application of GABA-related drugs and GABA-agonists.Eur. J. Pharmacol., 45'77, 291-294.

Organ, L.: Elektrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. Appl. Neurophysiol., 39'76/77, 69-76.

Papadopoulos, G. & Huston, J.: Removal of the telencephalon spares turning induced by injection of GABA agonists and antagonists into the substantia nigra. Behav. Brain Res., 1'8o, 25-38.

Pert, C.; Pert, A.; Chang, J. & Fong, B.: D-Ala^2-Met-enkephalinamide: a potent, long lasting synthetic pentapeptide analgesic. Science, 194'76, 3o3-332.

Pollard, H.; Llorens, C.; Schwartz, J.; Gros, C. & Dray, F.: Localization of opiate receptors and enkephalins in the rat striatum in relationship with the nigrostriatal dopaminergic system : lesion studies.Brain Res., 151'78,392-398.

Pope, S. & Dean, P.: Hyperactivity, aphagia and motor disturbance following lesions of superior colliculus and underlying tegmentum in rats. Behav. Neural. Biol., 27'79, 433-453.

Pope, S.; Dean, P. & Redgrave, P.: Dissociation of d-amphetamine-induced locomotor activity and stereotyped behaviour by lesions of the superior colliculus. Psychopharmacology, 7o'8o, 297-3o2.

Pope, S.; Dean, P. & Redgrave, P.: Hyperactivity, aphagia and motor disturbance following restticted lesions of midbrain in rats. Behav. Neural. Biol., 34'82, 63-74.

Pycock, C.: Turning behaviour in animals. Neuroscience, 5'8o, 461-514.

Reavill, C.; Leigh, N.; Jenner, P. & Mardsen, C.: Dopamin-mediated circling behaviour does not involve the nigro-tectal pathway. Exp. Brain Res., 37'79, 3o9-316.

Re-dgrave, P. & Dean, P.: Collicular picrotoxin alleviates akinesia but not sensory neglect in rats with bilateral 6-OHDA lesions of ventral midbrain. Psychopharmacology, 75'81, 2o4-2o9.

Redgrave, P.; Dean, P.; Donohoe, T. & Pope, S.: Superior colliculus lesions selectively attenuate apomorphine induced oral stereotypy: a possible role for the nigro-tectal pathway. Brain Res., 196'8o, 541-546.

Redgrave, P.; Dean, P.; Souki, W. & Lewis, G.: Gnawing and changes in reactivity produced by microinjections of picrotoxin into the superior colliculus of rats. Psychopharmacology, 75'81, 198-2o3.

Rhoades, R.; Fish, S. & Voneida, T.: Anatomical and electrophysiological demonstration of tectotectal pathway in the golden hamster. Neurosci. Lett., 21'81, 255-26o.

Ribas, J.; Delgado-Garcia, J.; Lopez-Beltran, A. & Mir,D.: A morphological and electrophysiological study of nigro-tectal pathway in the rat. Rev. Esp.,Fisiol., 37'81,45-52.

Rinvik, E.; Grofova, J. & Otterson, O.: Demonstration of nigro-tectal and nigroreticular projections in the cat by axonal transport of proteins. Brain Res., 112'76,388-394.

Rossier, J.; Vargo, T.; Minick, S.; Ling, N.; Bloom, F. & Guillemin, R.: Regional dissocation of ß-endorphin and enkephalin contente in rat brain and pituitary. Proc.Natl. Acad. Sci., (USA), 74'77, 5162-5165.

Royce, J.: Cells of origin of subcortical afferents to the caudate nucleus: a horseradish peroxidase study in the cat. Brain Res., 153'78, 465-475.

Sakai, K.; Touret, M.; Salvert, D.; Leger, L. & Jouvet, M.: Afferent projections to the cat locus coeruleus as visualized by the horseradish peroxidase technique. Brain Res., 119'77, 21-44.

Sar, M.; Stumpe, W.; Miller, R.; Chang, K. & Cuatrecasas, P.: Immunohistochemical localization of enkephalin in rat brain and spinal cord. J. Comp. Neurol., 182'78,17-38.

Schell-Krüger, J.; Arnt, J. & Magelund, G.: Behavioural stimulation induced by muscimol and other GABA-agonists injected into the substantia nigra. Neurosci. Lett., 4'77, 351-356.

Schneider, G.: Two visual system. Science,163'69, 895-902.

Schneider, G.: Contrasting visuomotor functions of the tectum and cortex in the golden hamster. Psychol. Forsch., 31'67, 52-62.

Schönfeld, T. & Hamilton, L.: Secondary brain changes following lesions: a new paradigm for lesion experimentation, Psiol. Behav., 18'77, 951-967.

Schwarting, R.: Zur Bedeutung der nigro-tectalen Verbindung für die neuropharmakologische Kontrolle von Drehverhalten und perioralem Beißreflex. Diplomarbeit, ' 82, Psych. Institut der Universität DUS.

Schwartz M.J.: Unilateral electrolytic lesions of the substantia nigra cause contralateral circling in rats. et. al., Brain Res., 105'76, 358.

Smith, C. & Weldon, D.: Hyperactivity and deficits in problem solving folling superior colliculus lesion in the rats. Physiol. Behav., 16'76, 381-385.

Snider, R.; Maiti, A. & Snider, S.: Cerebellar pathways to ventral midbrain and nigra. Exp. Neurol., 53'76,714-728.

Steindler, D. & Deniau, J.: Anatomical evidence for collateral braching of substantia nigra neurons: a combined horseradish peroxidase and (^{3}H) wheat germ agglutinin axonal transport stidy in the rat.Brain Res., 196'8o,228-236.

Subramanian, N; Mitznegg, P.; Sprügel, W.; Domsche, S.; Wünsch, E. & Demling, L.: Influence of enkephalin on K^{+} evoked efflux of putative neurotransmitters in rat brain. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 299'77, 163-165.

Swanson, L. & Randall, W.: Grooming behaviour in cats with pontile lesions and cats with tectal lesions. J. Comp. Physiol. Psychol., 91'77, 313-326.

Taha, E.; Dean, P. & Redgrave, P.: Oral behaviour induced by intranigra muscimol is unaffected by haloperidol but abolished by large lesions of superior colliculus. Psychopharmacology, 77'82, 272-278.

Tohyama, M.; Satoh, K.; Sakumoto, T.; Kimoto, Y.;Takahashi ,Y.; Yamamoto, K. & Itakura, T.: Organisation and projections of the neirons in the dorsal tegmental area of the rat. J. Hirnforschung, 19'78, 165-176.

Ungerstedt, U.: 6-OHDA induced degenerations of central monoamine neurons. Eur. J. Pharmacol., 5'68, 1o7-11o.

Ungerstedt, U.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. Acta Physiol. Scand., 367'71, 1-48.

Ungerstedt, U.; Butcher, L.; Butcher, S.; Anden, N. & Fuxe , K.: Direct chemical stimulation of dopaminergic mechanisms in the neostriatum of the rat. Brain Res., 14'69, 461-471.

Ungerstedt, U. and Arbuthnott, G.W.: Quantitative recording of rotational behaviour in rats after 6-hydroxydopamine lesions of the nigro-striataldopamine system. Brain Res., 24'7o, 485-493.

Veazey , R. & Severin, C.: Afferent projections to the deep mesencephalic nucleus in the rat. J. Comp. Neurol., 2o4'82, 134-15o.

Waddington, J.: GABAergic mechanisms in the substantia nigra. Nature, 282'8o, 696.

Waszczack, B.; Eng, N. & Walters, J.: Effects of muscimol and picrotoxin on single unit activity of substantia nigra neurons. Brain Res., 188'8o, 185-197.

Waszczack, B.; Hruska, R. & Walters, J.: GABAergic actions of THIP in vivo and in vitro: a comparison with muscimol and GABA. Eur. J. Pharmacol., 65'8o, 21-29.

Weldon, D. & Smith, C.: Superior colliculus lesions and enviromental experience: non-visual effects on problem solving and locomotor activity. Physiol. Behav., 23'79, 159-165.

Welzl, H.; Flack, H. & Huston, J.P.: Contraversiv circling and facilitation of the perioral biting reflex by injection of substanc P or D-Ala^2-Met-enkephalinamide into the substantia nigra. Behav. Neural. Biolog.,34'82, 1o4-1o8.

Welzl, H. & Huston, J.: Sensitization of the perioral biting reflex by intranigral GABA agonist after detelencephalization. Neurosci. Lett., 21'81, 351-354.

Welzl, H.; Schwarting, R. & Huston, J.: Effect of lesioning the thalamus on pharmacological control of the perioral biting reflex. Behav. Brain Res., 5'82, 125.

Winterkorn, J. & Meikle, T.: Lesions of the tectospinal tract of the cat do not produce compulsive circling. Brain Res., 19o'8o, 597-6oo.

York, D. & Faber, J.: An electrophysiological study of nigro-tectal relationships: a possible role in turning behavior. Brain Res., 13o'77, 383-386.

L e b e n s l a u f

15. März 1947:	Geboren in Kyjov (CSSR) als zweites Kind von Vaclav Kulajta und seiner Ehefrau Otilie Kulajtova, geb. Zlebkova
1953 - 1962:	Besuch der 9-jährigen Grundschule in Lesna (CSSR)
1962 - 1966:	Besuch des Gymnasiums in Frenstat (CSSR)
1966 - 1968:	Grundwehrdienst bei der Luftwaffe (CSSR)
1968 - 1970:	Beschäftigung in einem Chemieunternehmen in der CSSR
1970 - 1973:	Beschäftigung in Frankfurt am Main
1973 - 1974:	Besuch eines Studienkollegs in Duisburg und Geilenkirchen zur Anerkennung der deutschen Hochschulreife
ab SS 1975:	Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
März 1977:	Ärztliche Vorprüfung
März 1978:	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 1980:	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 1981:	Ärztliche Prüfung
ab 1978:	Dissertation am Psychologischen Institut, Lehrstuhl III der Universität Düsseldorf unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. J.P. Huston und am Institut für Hirnforschung der Universität Düsseldorf unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. A. Hopf
seit 1982:	Beschäftigung als Stationsarzt in den Psychiatrischen Kliniken der Universität Düsseldorf